MANUAL WASHINGTON® DE ESPECIALIDADES CLÍNICAS

Enfermedades infecciosas

2ª. edición

EDITORS

Nigar Kirmani
Keith Woeltje
Hilary Babcock

SERIES EDITORS

Thomas M. De Fer
Katherine E. Henderson

Wolters Kluwer

Washington® University in St. Louis
School of Medicine

MANUAL WASHINGTON® DE ESPECIALIDADES CLÍNICAS

Enfermedades infecciosas

2.ª EDICIÓN

Editors

Nigar Kirmani, MD
Professor of Medicine
Division of Infectious Diseases
Department of Internal Medicine
Washington University School of Medicine
St. Louis, Missouri

Keith F. Woeltje, MD, PhD
Professor of Medicine
Division of Infectious Diseases
Department of Internal Medicine
Washington University School of Medicine
St. Louis, Missouri

Hilary M. Babcock, MD
Assistant Professor of Medicine
Division of Infectious Diseases
Department of Internal Medicine
Washington University School of Medicine
St. Louis, Missouri

Series Editors

Thomas M. De Fer, MD
Professor of Medicine
Washington University School of Medicine
St. Louis, Missouri

Katherine E. Henderson, MD
Assistant Professor of Clinical Medicine
Department of Medicine
Washington University School of Medicine
Barnes-Jewish Hospital
St. Louis, Missouri

Wolters Kluwer Health
Philadelphia · Baltimore · New York · London
Buenos Aires · Hong Kong · Sydney · Tokyo

Av. Carrilet, 3, 9.ª planta – Edificio D
08902 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona (España)
Tel.: 93 344 47 18
Fax: 93 344 47 16
e-mail: lwwespanol@wolterskluwer.com

Revisión científica
Ana Isabel Burguete García
Epidemiología Genética,
Investigadora en Ciencias Médicas «D»
Investigadora Nacional SNI I,
Centro de Investigación sobre Enfermedades Infecciosas (CISEI), Instituto Nacional de Salud Pública (INSP), México

Se han adoptado las medidas oportunas para confirmar la exactitud de la información presentada y describir la práctica más aceptada. No obstante, los autores, los redactores y el editor no son responsables de los errores u omisiones del texto ni de las consecuencias que se deriven de la aplicación de la información que incluye, y no dan ninguna garantía, explícita o implícita, sobre la actualidad, integridad o exactitud del contenido de la publicación. Esta publicación contiene información general relacionada con tratamientos y asistencia médica que no debería utilizarse en pacientes individuales sin antes contar con el consejo de un profesional médico, ya que los tratamientos clínicos que se describen no pueden considerarse recomendaciones absolutas y universales.

El editor ha hecho todo lo posible para confirmar y respetar la procedencia del material que se reproduce en este libro y su *copyright.* En caso de error u omisión, se enmendará en cuanto sea posible. Algunos fármacos y productos sanitarios que se presentan en esta publicación solo tienen la aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) para un uso limitado al ámbito experimental. Compete al profesional sanitario averiguar la situación de cada fármaco o producto sanitario que pretenda utilizar en su práctica clínica, por lo que aconsejamos la consulta con las autoridades sanitarias competentes.

Derecho a la propiedad intelectual (C. P. Art. 270)
Se considera delito reproducir, plagiar, distribuir o comunicar públicamente, en todo o en parte, con ánimo de lucro y en perjuicio de terceros, una obra literaria, artística o científica, o su transformación, interpretación o ejecución artística fijada en cualquier tipo de soporte o comunicada a través de cualquier medio, sin la autorización de los titulares de los correspondientes derechos de propiedad intelectual o de sus cesionarios.

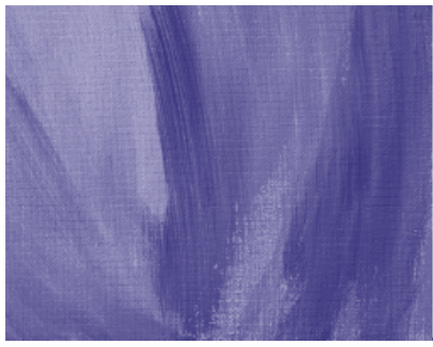
Reservados todos los derechos
Copyright de la edición en español
© 2014 Wolters Kluwer Health España, S.A., Lippincott Williams & Wilkins
ISBN edición en español: 978-84-16004-06-5
Depósito legal: M-6915-2014

Edición en español de la obra original en lengua inglesa *Infectious Diseases Subespecialty Consult. 2nd. edition,* publicada por Lippincott Williams & Wilkins.

© 2013 by Department of Medicine, Washington University School of Medicine

ISBN edición original: 978-1-4511-1364-8

Traducción y composición: ***GEA* CONSULTORÍA EDITORIAL, S. L.**
Impresión: C&C Offset Printing Co. Ltd
Impreso en China



Colaboradores

Hilary M. Babcock, MD
Assistant Professor of Medicine
Division of Infectious Diseases
Department of Internal Medicine
Washington University School of Medicine
St. Louis, Missouri

Thomas C. Bailey, MD
Professor of Medicine
Division of Infectious Diseases
Department of Internal Medicine
Washington University School of Medicine
St. Louis, Missouri

Erik R. Dubberke, MD
Assistant Professor of Medicine
Division of Infectious Diseases
Department of Internal Medicine
Washington University School of Medicine
St. Louis, Missouri

Michael J. Durkin, MD
Instructor in Medicine
Division of Infectious Diseases
Department of Internal Medicine
Washington University School of Medicine
St. Louis, Missouri

Jessica R. Grubb, MD
Assistant Professor of Medicine
Division of Infectious Diseases
Department of Internal Medicine
Washington University School of Medicine
St. Louis, Missouri

José E. Hagan, MD
Clinical Fellow
Division of Infectious Diseases
Department of Internal Medicine
Washington University School of Medicine
St. Louis, Missouri

Zhuolin Han, MD
Clinical Fellow
Division of Infectious Diseases
Department of Internal Medicine
Washington University School of Medicine
St. Louis, Missouri

Jeffrey P. Henderson, MD
Assistant Professor of Medicine
Division of Infectious Diseases
Department of Internal Medicine
Washington University School of Medicine
St. Louis, Missouri

Hitoshi Honda, MD
Clinical Fellow
Division of Infectious Diseases
Department of Internal Medicine
Washington University School of Medicine
St. Louis, Missouri

Cynthia Johnson, MD
Clinical Fellow

Division of Infectious Diseases
Department of Internal Medicine
Washington University School of Medicine
St. Louis, Missouri

Amelia M. Kasper, MD
Resident
Division of Infectious Diseases
Department of Internal Medicine
Washington University School of Medicine
St. Louis, Missouri

Nigar Kirmani, MD
Professor of Medicine
Division of Infectious Diseases
Department of Internal Medicine
Washington University School of Medicine
St. Louis, Missouri

Robyn S. Klein, MD
Associate Professor of Medicine
Division of Infectious Diseases
Department of Internal Medicine
Washington University School of Medicine
St. Louis, Missouri

F. Matthew Kuhlmann, MD
Instructor of Medicine
Division of Infectious Diseases
Department of Internal Medicine
Washington University School of Medicine
St. Louis, Missouri

Michael A. Lane, MD
Assistant Professor of Medicine
Division of Infectious Diseases
Department of Internal Medicine

Washington University School of Medicine
St. Louis, Missouri

Steven J. Lawrence, MD
Assistant Professor of Medicine
Division of Infectious Diseases
Department of Internal Medicine
Washington University School of Medicine
St. Louis, Missouri

Susana Lazarte, MD
Clinical Fellow
Division of Infectious Diseases
Department of Internal Medicine
Washington University School of Medicine
St. Louis, Missouri

Stephen Y. Liang, MD
Clinical Fellow
Division of Infectious Diseases
Department of Internal Medicine
Washington University School of Medicine
St. Louis, Missouri

Luis A. Marcos, MD
Clinical Fellow
Division of Infectious Diseases
Department of Internal Medicine
Washington University School of Medicine
St. Louis, Missouri

Jonas Marschall, MD
Assistant Professor of Medicine
Division of Infectious Diseases
Department of Internal Medicine
Washington University School of Medicine
St. Louis, Missouri

Jay R. McDonald, MD
Assistant Professor of Medicine
Division of Infectious Diseases
Department of Internal Medicine
Washington University School of Medicine
St. Louis, Missouri

Diana Nurutdinova, MD
Instructor in Medicine
Division of Infectious Diseases
Department of Internal Medicine
Washington University School of Medicine
St. Louis, Missouri

Rachel Presti, MD
Assistant Professor of Medicine
Division of Infectious Diseases
Department of Internal Medicine
Washington University School of Medicine
St. Louis, Missouri

Hilary Reno, MD
Instructor in Medicine
Division of Infectious Diseases
Department of Internal Medicine
Washington University School of Medicine
St. Louis, Missouri

David J. Riddle, MD
Instructor in Medicine
Division of Infectious Diseases
Department of Internal Medicine
Washington University School of Medicine
St. Louis, Missouri

David J. Ritchie, PharmD
Clinical Pharmacist, Infectious Diseases

Barnes-Jewish Hospital
Professor of Pharmacy Practice
St. Louis College of Pharmacy
St. Louis, Missouri

Carlos Santos, MD
Assistant Professor of Medicine
Division of Infectious Diseases
Department of Internal Medicine
Washington University School of Medicine
St. Louis, Missouri

Molly F. Sarikonda, MD
Clinical Fellow
Division of Infectious Diseases
Department of Internal Medicine
Washington University School of Medicine
St. Louis, Missouri

Toshibumi Taniguchi, MD
Clinical Fellow
Division of Infectious Diseases
Department of Internal Medicine
Washington University School of Medicine
St. Louis, Missouri

Brent W. Wieland, MD
Clinical Fellow
Division of Infectious Diseases
Department of Internal Medicine
Washington University School of Medicine
St. Louis, Missouri

Keith F. Woeltje, MD, PhD
Professor of Medicine
Division of Infectious Diseases
Department of Internal Medicine

Washington University School of Medicine
St. Louis, Missouri

Nota de la directora

Es un placer presentar la nueva edición del *Manual Washington® de especialidades clínicas. Enfermedades infecciosas.* Esta obra de bolsillo continúa siendo una referencia de primer orden para estudiantes de medicina, internos y residentes y otros profesionales de la medicina que necesitan un acceso rápido a información clínica práctica para diagnosticar y tratar a pacientes afectados por una amplia variedad de trastornos. Los conocimientos médicos continúan aumentando a un ritmo sorprendente, lo que hace que para los facultativos sea un verdadero desafío mantenerse al tanto de los descubrimientos biomédicos, la información genética y genómica más reciente y los nuevos planteamientos terapéuticos, que pueden tener consecuencias positivas en los resultados obtenidos en el tratamiento del paciente. La serie *Manual Washington® de especialidades clínicas* afronta ese desafío proporcionando la información científica más actualizada de manera concisa y práctica, con el fin de ayudar a los médicos en el diagnóstico, la investigación y el tratamiento de las enfermedades más comunes en el desarrollo de su actividad profesional.

Deseo expresar personalmente mi agradecimiento a los autores y colaboradores, entre los que se cuentan internos, residentes y adjuntos de la Washington University School of Medicine y el Barnes-Jewish Hospital. Su dedicación y compromiso en la atención y la educación médica del paciente, al igual que su esfuerzo en la elaboración del presente manual, quedan patentes en la alta calidad del producto final. Deseo expresar especialmente mi gratitud a los editores de la obra, los doctores Nigar Kirmani, Keith Woeltje y Hilary Babcock, y a los editores de la serie, los doctores Tom De Fer y Katherine Henderson, quienes han trabajado incansablemente para elaborar una nueva y brillante edición de este manual. Gracias también al Dr. Melvin Blanchard, jefe de la Division of Medical Education del Department of Medicine en la Washington University School of Medicine, por sus consejos y su asesoramiento. Creo que esta obra cumplirá con creces el objetivo deseado de ofrecer un conocimiento práctico que pueda ser aplicado de forma directa a la cabecera del paciente hospitalizado y también en un ámbito ambulatorio, con el fin de mejorar la atención médica.

Victoria J. Fraser, MD
Dr. J. William Campbell Professor

Interim Chairman of Medicine
Codirector of the Infectious Disease Division
Washington University School of Medicine

Prefacio

Nos complace presentar la largamente esperada segunda edición del *Manual Washington® de especialidades clínicas. Enfermedades infecciosas* de la serie *Manual Washington® de especialidades clínicas.* En la redacción de los diferentes capítulos han participado miembros del cuerpo docente y del equipo médico de la Infectious Disease Division del Departament of Internal Medicine de la Washington University School of Medicine, de St. Louis.

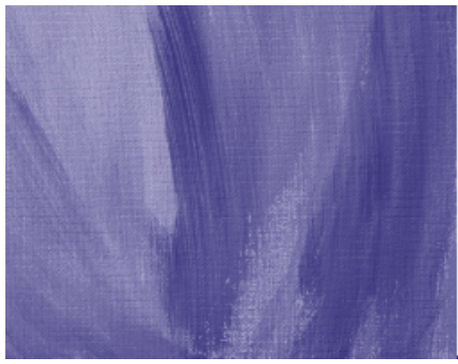
Las enfermedades infecciosas constituyen una disciplina apasionante, que se halla en permanente evolución. Desde que se publicara la primera edición de esta obra, han aparecido nuevas enfermedades, nuevos métodos diagnósticos y nuevos retos terapéuticos, planteados sobre todo en el marco de los organismos resistentes a múltiples fármacos. Ello hace que continúe siendo necesario disponer de nuevos especialistas en este campo. Los especialistas en enfermedades infecciosas tratan a pacientes de todas las edades, se ocupan de todos los sistemas orgánicos y cooperan con prácticamente todas las demás especialidades médicas. En el campo de las enfermedades infecciosas no hay ningún caso que sea exactamente igual a otro, por lo que no existe un «recetario» que permita abordar la totalidad de los problemas. Ello hace que cada caso resulte fascinante en sí mismo y que incluso los más rutinarios presenten algún aspecto interesante. Esperamos que el siguiente manual sirva para estimular el interés por las enfermedades infecciosas entre sus lectores y haga que algunos orienten su actividad profesional en esa dirección.

Este manual es un complemento del *Manual Washington® de terapéutica médica*, y ofrece una perspectiva más en profundidad de la cobertura de las enfermedades infecciosas. Nos hemos esforzado por conseguir una guía de fácil seguimiento para el diagnóstico y tratamiento de las patologías infecciosas que con mayor probabilidad deberán atender los profesionales sanitarios de hospitales y centros de salud. En primera instancia, las enfermedades están diferenciadas por sistemas orgánicos, con el fin de facilitar el desarrollo de diagnósticos diferenciales en función de la presentación del paciente. Al caracterizarse por su función de guía práctica para los problemas más frecuentes, el manual no sirve tanto como texto de referencia general, sino más bien como medio de consulta que conviene tener siempre a mano en las guardias y las consultas.

Se ha de especificar que la información sobre posología que se incluye en el texto asume que los pacientes receptores de la medicación presentan una función renal normal, a no ser que se indique lo contrario. La información posológica para pacientes con deterioro de la función renal se incluye en el capítulo 20: «Fármacos antimicrobianos».

Deseamos expresar un agradecimiento especial a Katie Sharp, por su gran ayuda y por contribuir tan decisivamente en la organización y la progresión del proyecto. Este libro nunca habría sido posible sin ella. Nuestra gratitud también para el Dr. Tom De Fer, del Department of Medicine, por su orientación editorial. Por último, nuestro más sincero reconocimiento a la Dra. Victoria Fraser, profesora de la cátedra William Campbell del Department of Medicine. Es una gran profesional tanto en la clínica y la investigación como en las actividades administrativas y de gestión. Inicialmente como miembro del cuerpo docente, más tarde como codirectora de la Infectious Diseases Division y, ahora, como responsable de la Dirección de Medicina, su apoyo y su asesoramiento han resultado inestimables. Gracias por todo, Vicky, aunque resulta agotador intentar seguir tu ritmo.

N. K.
K. F. W.
H. M. B.



Índice

Colaboradores
Nota de la directora
Prefacio

1. Abordaje de la consulta de enfermedades infecciosas
F. Matthew Kuhlmann y Hilary M. Babcock

2. Paciente febril agudo y sepsis
Stephen Y. Liang y Jay R. McDonald

3. Fiebre de origen desconocido
Stephen Y. Liang y Nigar Kirmani

4. Bacteriemia e infecciones del aparato cardiovascular
Brent W. Wieland y Rachel Presti

5. Infecciones respiratorias
Michael J. Durkin, Thomas C. Bailey y Michael A. Lane

6. Infecciones del tubo digestivo y de la vía hepatobiliar
Zhuolin Han y Erik R. Dubberke

7. Infecciones de las vías urinarias
Amelia M. Kasper y Jeffrey P. Henderson

8. Infecciones óseas y articulares

Molly F. Sarikonda y Jonas Marschall

9. Infecciones de la piel y de los tejidos blandos
Molly F. Sarikonda y David J. Riddle

10. Infecciones del sistema nervioso central
Susana Lazarte y Robyn S. Klein

11. Infecciones de transmisión sexual
Amelia M. Kasper y Hilary Reno

12. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana
Toshibumi Taniguchi y Diana Nurutdinova

13. Infecciones oportunistas asociadas al VIH
Toshibumi Taniguchi y Jessica R. Grubb

14. Infecciones en huéspedes inmunodeprimidos sin el VIH
Cynthia Johnson y Carlos Santos

15. Micosis endémicas
Brent W. Wieland y Keith F. Woeltje

16. Infecciones zoonóticas y ectoparásitos
José E. Hagan y Steven J. Lawrence

17. Infecciones protozoarias
Luis A. Marcos y F. Matthew Kuhlmann

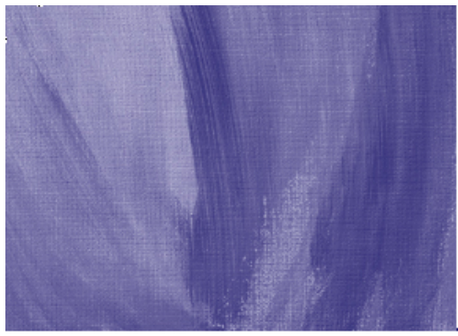
18. Infecciones por helmintos
Luis A. Marcos y F. Matthew Kuhlmann

19. Prevención de infecciones
Hitoshi Honda y Hilary M. Babcock

20. Fármacos antimicrobianos

David J. Ritchie y Nigar Kirmani

Índice alfabético de materias



Abordaje de la consulta de enfermedades infecciosas

1

F. Matthew Kuhlmann y Hilary M. Babcock

PRINCIPIOS GENERALES

- El principal reto en la consulta de enfermedades infecciosas es establecer el alcance de la subespecialidad. Las manifestaciones clínicas de las enfermedades infecciosas afectan a todos los órganos y sistemas. La consulta de enfermedades infecciosas requiere una evaluación exhaustiva, procesos meditados y organizados y capacidad de considerar de manera adecuada los diagnósticos menos frecuentes, aunque siempre significativos.
- **Se distinguen cuatro categorías generales de consultas de enfermedades infecciosas**
  - Los **dilemas diagnósticos** son, con mucho, el tipo de consulta más problemático. Se consideran como consultas en las que el diagnóstico no está claro. Comprenden las evaluaciones de la fiebre de origen desconocido y otras dolencias de causa igualmente enigmática. La evaluación minuciosa y una anamnesis que describa las potenciales exposiciones del paciente resultan esenciales.
  - El **abordaje terapéutico** se relaciona con el tratamiento de una infección específica vinculada a la asistencia global al paciente, como, por ejemplo, en el caso de la infección de un implante de rodilla.
  - El **tratamiento antibiótico** asegura la elección, la dosis y la duración adecuada de los antibióticos utilizados contra una determinada infección.
  - La **salud ocupacional y la prevención de infecciones** velan por la salud de los trabajadores, los pacientes y los visitantes en las instalaciones de asistencia sanitaria.
- **Los diez mandamientos de la consulta eficaz** Establecidas en 1983 por Goldman y cols. y modificadas por Salerno en 2007, las siguientes pautas ofrecen el marco adecuado para proporcionar una asistencia eficaz al paciente y favorecer la comunicación idónea con los médicos que solicitan información.[1,2] El conocimiento de las expectativas específicas de estos últimos permite abordar los problemas que dan lugar a la consulta. Es importante recordar siempre que un médico solicita un servicio

por parte de un consultor especializado al igual que un consumidor compra los productos de un proveedor.

- **Determine cómo es su «cliente».** ¿Está proporcionando medios de *tratamiento* a un cirujano u *orientación* a un internista? ¿A qué pregunta específica se debe dar respuesta?
- **Establezca el grado de urgencia.** ¿Cuál es el grado de celeridad con el que el paciente ha de ser examinado? Varias enfermedades infecciosas, como la fascitis necrosante o la malaria cerebral, hacen necesaria una consulta urgente para instaurar el tratamiento idóneo.
- **Compruebe los detalles por sí mismo.** Aunque no es necesario repetir cada uno de los detalles y estudios consignados por escrito en la consulta del médico solicitante, siempre han de confirmarse nuevamente los más importantes.
- **Sea todo lo breve que resulte conveniente.** Especifique en forma breve y por escrito las valoraciones que puedan servir de explicación a su fundamento teórico.
- **Sea específico y moderado.** Establezca planificaciones claras por escrito. Ayude a ejecutarlas cuando así se le solicite. Tal ayuda debe incluir la redacción de indicaciones y la información obtenida en hospitales o instituciones sanitarias.
- **Proporcione planes alternativos.** Determine los posibles problemas y aporte ayuda para su posible solución. Ofrezca información de contacto permanente que permita abordar estos problemas cuando surjan.
- **Determine el nivel adecuado de atención.** ¿En qué medida debe intervenir en lo que respecta a la prescripción de indicaciones y al dictamen de la asistencia al paciente? Este aspecto ha de tratarse con el médico solicitante durante las conversaciones iniciales.
- **Instruya con tacto y sentido práctico.** Aporte materiales formativos o análisis apropiados para cada situación.
- **Hablar es esencial.** Llame siempre que sea necesario al médico que requiere información para indicarle sus recomendaciones.
- **Efectúe un seguimiento diario.** Siempre se han de proporcionar notas por escrito hasta que los problemas no hayan desaparecido, siguiendo su propio criterio y teniendo en cuenta el del médico que efectúa la consulta. Garantice la asistencia de seguimiento a largo plazo cuando sea pertinente.

- **Consulta «informal»**

Con frecuencia, los médicos que requieren información solicitan opiniones basadas en una conversación limitada. Tales consultas, a las que se designa como «informales», se consideran una cortesía y favorecen la relación entre colegas. Cuando se satisface una consulta informal, siempre se ha de hablar en términos generales, evitando concretar recomendaciones categóricas. A menudo se omiten de manera involuntaria detalles importantes del historial, con la consiguiente limitación de la capacidad de asesoramiento preciso. A continuación se ofrecen directrices generales aplicables a las consultas informales.

- **Factores adecuados para la consulta informal**
  - Dosis o duración de la administración de antibióticos en infecciones simples
  - Elección de antibióticos en infecciones simples
- **Factores no adecuados para la consulta informal**
  - Problemas complejos relacionados con el paciente
  - Incertidumbre en lo que respecta a la pregunta formulada por el médico solicitante
  - Infecciones debidas a organismos altamente resistentes o poco frecuentes o infecciones del torrente sanguíneo

- **Motivos de consulta del paciente**
  Numerosos pacientes pueden considerar que formular preguntas adicionales resulta reiterativo o improcedente. A menudo, una completa revisión de la historia clínica escrita, seguida de consultas que favorezcan la empatía con el paciente, mejoran el vínculo con él. Las siguientes indicaciones pueden resultar de utilidad para aliviar los temores del paciente:
  - Indique al paciente que le va a atender por indicación de su médico de cabecera y que cooperará con él para ofrecerle la mejor asistencia posible.
  - Considere la posibilidad de indicar al paciente que ha revisado su historia clínica y que desea formularle algunas preguntas adicionales antes de concretar una opinión sobre su asistencia médica.
  - Pida al paciente que confirme su breve conocimiento de sus antecedentes y que aporte la información suplementaria con detalles importantes que considere pertinentes. Tras la conversación inicial, pueden plantearse preguntas específicas o abiertas referidas a los antecedentes de la afectación del paciente.
  - No aporte información que contradiga de manera directa las medidas de atención del médico de cabecera. Puede que las razones por las que se deba seguir un plan de asistencia específico no sean fáciles de entrever en el momento de la cita con el paciente y deban ser precisadas, junto con el médico solicitante, antes de establecer los cambios pertinentes.

ESTRUCTURA DE LAS ANOTACIONES DE CONSULTA

Las anotaciones de consulta se redactan de forma similar a las de la anamnesis inicial y la exploración física. A continuación se enumeran los detalles relacionados con las secciones específicas.

- **Enfermedad actual (EA).** La EA en el momento del ingreso proporciona la estructura adecuada para abordar dicha EA en la consulta. Realice una completa revisión de la enfermedad actual del paciente (inicio, gravedad, duración, localización, etc.) y de la evolución hospitalaria. En este contexto se han de incluir los detalles específicos sobre

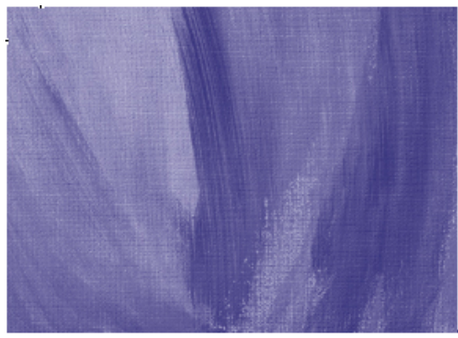
hallazgos positivos o sobre hallazgos negativos registrados en la revisión de sistemas, los antecedentes médicos/quirúrgicos y los familiares y sociales.

- **Revisión de sistemas.** Se ha de proceder a una completa revisión de sistemas. En los encuentros iniciales los pacientes pueden olvidar elementos significativos. A menudo estos detalles aportan información adicional que facilita el diagnóstico.
- **Antecedentes médicos y quirúrgicos**
  - Se deben resumir los detalles específicos en la documentación referida a la EA, con información adicional que complemente el conjunto de las anotaciones de consulta.
  - Revise los posibles antecedentes detallados referidos a inmunodepresión debida a enfermedades o medicamentos.
  - Es necesario resumir los detalles sobre intervenciones quirúrgicas y hallazgos relacionados con infecciones.
  - Asimismo, se ha de recapitular el historial de vacunaciones.
- **Medicamentos**
  - Revise los antecedentes de cualquier tratamiento antimicrobiano que se haya administrado en un número significativo de los meses anteriores. Anote las dosis, la duración y las concentraciones de fármaco de las que se pueda disponer.
  - Se han de registrar todos los fármacos inmunodepresores utilizados.
  - Anote el uso de fármacos que interactúen con los antimicrobianos, en especial la war-farina.
- **Alergias.** No anote solamente los fármacos, sobre todo los antibióticos, sino también el tipo de reacción que produjeron (exantema o anafilaxia, etc.).
- **Antecedentes sociales.** Esta sección también puede denominarse *antecedentes de exposición,* ya que numerosas conductas exponen al paciente a riesgo de infecciones específicas. Entre los aspectos generales que se deben considerar se encuentran los siguientes:
  - *Entorno vital.* ¿En qué región geográfica reside el paciente? ¿Tiene un hogar estable o carece de vivienda? ¿Vive en un entorno urbano o rural?
  - *Antecedentes laborales.* Distintos trabajos implican exposición a varios agentes infecciosos o tóxicos.
  - *Animales.* Las zoonosis pueden diagnosticarse en función de las posibles exposiciones a determinados animales domésticos o salvajes.
  - *Antecedentes de viajes.* Es posible que el paciente haya viajado a áreas en las que se dan ciertas infecciones específicas, aun en su propio país. Cualquiera de los viajes que el paciente haya realizado a lo largo de su vida puede ser importante.
  - *Antecedentes sexuales.* El número de parejas sexuales condiciona la posible exposición del paciente al riesgo de contraer infecciones de transmisión sexual, y la naturaleza de sus relaciones puede ser importante, ya que en ocasiones determina diagnósticos adicionales como, por ejemplo, el de infecciones gonocócicas orofaríngeas.

- **Exploración física.** Una detallada exploración física proporciona a menudo indicios adicionales sobre la causa de una posible enfermedad o de complicaciones derivadas de las intervenciones médicas practicadas al paciente. Los exantemas son altamente indicativos de infecciones específicas o de reacciones adversas por antibióticos. Especial importancia revisten las minuciosas exploraciones dermatológicas, orales, oculares y de ganglios linfáticos. Son igualmente esenciales las descripciones detalladas de las lesiones infectadas.
- **Datos**
  - Es necesario revisar todos los estudios serológicos, radiológicos y anatomopatológicos y considerar la revisión de los datos con el microbiólogo, el radiólogo o el anatomopatólogo.
  - Se han de definir las tendencias en los análisis bioquímicos de rutina, ya que resultan mucho más informativos que los datos registrados en un momento aislado. En los hemogramas completos se debe especificar la fórmula leucocítica, ya que la neutropenia y la linfopenia no resultan evidentes en dichos hemogramas. Para pacientes tratados con antibióticos a largo plazo, se han de anotar los datos de las pruebas de función hepática recientes.
  - Anote los detalles específicos de los datos referidos a los cultivos microbiológicos, tanto positivos como negativos.
    - Lugar de la obtención de muestras (p. ej., línea periférica o central, brazo derecho o izquierdo, drenajes específicos)
    - Momento de la obtención
    - Perfiles de sensibilidad completos
    - Todos los microorganismos identificados
  - Anote con especial cuidado todos los datos serológicos previos, tales como títulos de anticuerpos víricos, fúngicos o bacterianos.
- **Valoración.** Resuma el caso y describa el fundamento de sus recomendaciones siguiendo las pautas enumeradas en el apartado dedicado a los diez mandamientos de la consulta eficaz. Comunique su valoración directamente al médico solicitante.
- **Plan.** Organice sus recomendaciones en un formato que sea de fácil lectura y compleméntelas con los detalles pertinentes, solamente en caso de que no se haya especificado en las propias recomendaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goldman L, Lee T, Rudd P. Ten commandments for effective consultations. *Arch Intern Med.* 1983;143:1753-1755.
2. Salerno SM, Hurst FP, Halvorson S, Mercado DL. Principles of effective consultation: an update for the 21st-century consultant. *Arch Intern Med.* 2007;167:271-275.



Paciente febril agudo y sepsis

2

Stephen Y. Liang y Jay R. McDonald

ABORDAJE DEL PACIENTE FEBRIL AGUDO

PRINCIPIOS GENERALES

Definición

- Clásicamente, la fiebre se ha definido como temperatura corporal ≥ 38 °C. Evidencias recientes indican que el límite superior de la temperatura oral normal puede ser de 37,2 °C a primera hora de la mañana y de 37,7 °C en adultos sanos, aun registrándose una importante variabilidad interindividual.[1]
- En pacientes ancianos, la respuesta febril se ve con frecuencia atenuada, lo que ha hecho que algunos hayan establecido una definición para la fiebre en esta población de temperatura oral persistente ≥ 37,2 °C, temperatura rectal ≥ 37,5 °C o aumento de la temperatura ≥ 1,3 °C con respecto al nivel basal.[2]
- Las temperaturas orales suelen ser menores en 0,4 °C que las rectales. Las temperaturas axilar y timpánica pueden ser poco fiables.

Etiología

- Las causas infecciosas de fiebre que se prolonga durante más de 2 semanas son muy numerosas y pueden variar desde infecciones víricas de resolución espontánea hasta infecciones bacterianas graves. El diagnóstico diferencial se articula en buena medida sobre la anamnesis y la exploración física. Las fiebres de origen desconocido que se prolongan durante más de 3 semanas se tratan en el capítulo 3.
- Entre las causas no infecciosas de fiebre cabe citar los trastornos neoplásicos, reumatológicos, endocrinos, tromboembólicos y aquellos relacionados con los medicamentos.

- Aunque la hiperpirexia (> 41,5 °C) se registra en diversas infecciones graves, es más común en la hemorragia del sistema nervioso central.
- La **hipertermia** es una entidad diferenciada, distinta de la fiebre, que puede ser consecuencia de factores ambientales, trastornos endocrinos (hipertiroidismo) o uso de ciertos medicamentos y drogas (p. ej., anestésicos, neurolépticos o estupefacientes de diferentes tipos).

Fisiopatología

- La termorregulación es mediada por el hipotálamo.
- Ciertos pirógenos exógenos (p. ej., microbios, toxinas) inducen la liberación de citocinas endógenas por macrófagos huésped y otras células fagocíticas, (p. ej., interleucina [IL]-1, IL-6, factor de necrosis tumoral [TNF]-α, interferones).
- Estos pirógenos endógenos modulan una respuesta de la fase aguda inflamatoria y favorecen la síntesis de prostaglandina E2 (PGE2). Se cree que la PGE2 actúa sobre el hipotálamo, precipitando una elevación de la temperatura corporal.

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

Anamnesis

- **Precise cuál es la definición de «fiebre» del paciente** y establezca si es subjetiva, táctil o medida y, en este caso, por qué medio. Especifique la magnitud, duración y constancia de la fiebre.
- **Establezca una línea de tiempo de todos los síntomas** en relación con el inicio de la fiebre. Aunque en muchos casos la causa puede resultar obvia, una revisión minuciosa de los sistemas revela en ocasiones una sintomatología adicional característica de infecciones específicas (p. ej., mialgias, exantemas, linfadenopatía). Determine las relaciones temporales entre la fiebre y las intervenciones médicas (p. ej., operaciones quirúrgicas, catéteres, ventilación mecánica, antibióticos, hospitalizaciones prolongadas).
- **Determine cuál es el estado inmunitario del paciente.** Las neoplasias, la quimioterapia, el tratamiento inmunodepresor (para evitar el rechazo de trasplantes o para tratar trastornos reumatológicos), el uso de corticoides, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y la enfermedad de inmunodeficiencia primaria (p. ej., inmunodeficiencia humoral o inmunodeficiencia combinada grave) influyen todos ellos en el posible espectro de infección.
- Obtenga antecedentes médicos completos, antecedentes quirúrgicos (que incluyan prótesis, materiales extraños y dispositivos implantables) y una lista de los medicamentos utilizados (fármacos con y sin receta o tratamientos alternativos). Debe

anotarse el uso de antipiréticos. Cuando esté disponible, es necesario revisar el registro de vacunaciones, en especial en pacientes asplénicos e inmunodeprimidos.

- Los antecedentes sociales permiten identificar las exposiciones medioambientales, ocupacionales, recreativas, sexuales, dietéticas y causadas por animales y viajes, así como el contacto con personas enfermas.
- A menudo, los familiares aportan perspectivas adicionales sobre la enfermedad del paciente y sus antecedentes de exposición.

Exploración física

Un planteamiento minucioso y metódico de la exploración física ayuda a garantizar que no se pasen por alto los hallazgos más sutiles (tabla 2-1).

Síndromes febriles

- Cuando se valoran en unión de la anamnesis y la exploración física, los síndromes febriles contribuyen a orientar el diagnóstico diferencial, indicando posibles procesos patológicos específicos de determinados órganos.
- La fiebre con cefalea es indicativa de meningitis, en tanto que la fiebre con deficiencia neurológica focal o convulsiones puede ser indicio de encefalitis, absceso cerebral, empiema subdural o absceso epidural.
- La fiebre con dolor torácico hace necesaria la investigación de una posible neumonía, aunque también se da en la pericarditis, la esofagitis y la mediastinitis.
- Dependiendo de la localización y de los antecedentes, la fiebre con dolor abdominal eleva el grado de sospecha de colecistitis, apendicitis, absceso intraabdominal, peritonitis, diverticulitis u otras patologías.
- Otros síndromes febriles (p. ej., exantema [tabla 2-2], linfadenopatía [tabla 2-3], ictericia y esplenomegalia) pueden ser indicativos de infección sistémica subyacente (tabla 2-4).

TABLA 2-1 HALLAZGOS DE LA EXPLORACIÓN FÍSICA Y SÍNDROMES CLÍNICOS QUE SE DEBEN CONSIDERAR EN EL PACIENTE CON FIEBRE

Localización	Hallazgos y asociaciones
Ojos	Retinitis y otras lesiones (p. ej., manchas de Roth), uveítis, hipopión, sufusión/hemorragia conjuntival, conjuntivitis, deficiencias del campo visual
Oídos	Otitis media/externa, mastoiditis
Cara, nariz, garganta	Senos dolorosos a la palpación, faringitis (edema, exudado), lesiones mucosas, candidiasis bucal, periodontitis, absceso periamigdalino, voz apagada (epiglotitis)
Cuello	Rigidez cervical (meningitis, absceso retrofaríngeo), dolor a la palpación en el músculo esternocleidomastoideo (tromboflebitis séptica yugular interna), tiromegalia
Corazón	Soplos (endocarditis), roces, ruidos a distancia
Pulmones	Crepitaciones, *roncus,* sibilancias, matidez a la percusión
Abdomen	Dolor focal a la palpación, signos peritoneales, hepatomegalia, esplenomegalia, ascitis
Aparato genitourinario/ recto	Hombre: uretritis, prostatitis, orquitis, epididimitis
	Mujer: cervicitis, masa/dolor a la palpación en los anejos, cuerpo extraño (p. ej., tampón)
	Recto: fluctuación perirrectal (absceso), úlceras, gangrena de Fournier
Espalda	Úlceras por presión, úlceras de decúbito, dolor a la palpación del ángulo costovertebral
Extremidades	Estigmas de endocarditis (nódulos de Osler, lesiones de Janeway, hemorragias subungueales en astilla), acropaquia, exantemas palmares/plantares, marcas cutáneas
Estado neurológico	Estado mental alterado, déficit neurológico focal, ataxia
Piel	Celulitis, absceso cutáneo, trayectos fistulosos, crepitación, infección de tejido blando necrosante, exantema (petequias, púrpura, máculas, pápulas, vesículas, úlceras, escaras)
Sistema musculoesquelético	Derrame, artritis séptica, dolor a la palpación de la apófisis espinosa
Sistema linfático	Linfadenopatías, fluctuación o drenaje de ganglios linfáticos
Dispositivos	Marcapasos/desfibrilador, catéter intravenoso tunelizado, puerto implantable, materiales ortopédicos

Pruebas diagnósticas

Pruebas de laboratorio

- **Pruebas iniciales**
  - La evaluación en laboratorio de la fiebre debe orientarse en función de la naturaleza y la gravedad de los síntomas del paciente. En el entorno hospitalario, las siguientes pruebas son un punto de partida razonable para la detección de anomalías:
    - Hemograma completo con fórmula leucocítica (leucocitosis, neutrofilia, desviación a la izquierda, neutropenia, anemia, trombocitopenia)
    - Pruebas metabólicas (hiponatremia, acidosis, deterioro de la función renal)
    - Pruebas hepáticas (transaminitis, colestasis)

TABLA 2-2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS INFECCIONES QUE CAUSAN FIEBRE Y EXANTEMA

Exantema	Causas potenciales	
Petequias/púrpura	Meningococemia	FMMR
	Gonococemia	Borreliosis
	Endocarditis bacteriana subaguda	Fiebre por mordedura de rata
	Enterovirus	Hepatitis B (aguda)
	VEB	Fiebres hemorrágicas víricas
	Rubéola	
Máculas/pápulas	Enfermedad de Lyme	Fiebre tifoidea (roséola)
	Meningococemia	Sífilis (secundaria)
	Gonococemia	FMMR y otras rickettsiosis
	Micoplasma	Tifus (epidémico, murino, de la maleza [o de los matorrales])
	Adenovirus	Parvovirus B19
	Enterovirus	Hepatitis B
	VEB	Sarampión
	VHH-6	Rubéola
	Virus de Coxsackie	VIH
		Dengue
Nódulos	Ectima gangrenoso (sepsis por *Pseudomonas*)	Infección fúngica diseminada (candidiasis, histoplasmosis, blastomicosis
	Infección micobacteriana	

	atípica diseminada	blastomicosis, coccidioidomicosis, esporotricosis)
Eritema nudoso	Especies de *Streptococcus*	Micobacterias
	Especies de *Yersinia*	Histoplasmosis
	Mycoplasma pneumoniae	Coccidioidomicosis
	Especies de *Chlamydia*	
Vesículas	Enterovirus	VVZ
	Echovirus	Virus de Coxsackie (exantema vírico de manos, pies y boca)
	VHS	Poxvirus
Pústulas	*Pseudomonas aeruginosa*	Gonococemia
	Especies de *Staphylococcus*	
Ampollas	Especies de *Streptococcus* (grupo A)	*Pseudomonas aeruginosa*
	Especies de *Staphylococcus*	*Vibrio vulnificus*
Úlceras	Carbunco	Melioidosis
	Chancroide	Micobacterias

Úlceras *(cont.)*	Muermo	Peste
	Granuloma inguinal	Sífilis
	Lepra	Tularemia
	Linfogranuloma venéreo	Dracunculosis
	Todas las infecciones fúngicas invasivas	Amebiasis
	VHS	Leishmaniosis
Escaras	Especies de *Rickettsia*	Tularemia
	Carbunco	Peste
	Poxvirus	Aspergilosis diseminada
		Blastomicosis
	Leishmaniosis	Mucormicosis
Lesiones que afectan a las palmas de las manos y las plantas de los pies	Meningococemia	FMMR e infecciones por otras especies de *Rickettsia*
	Endocarditis bacteriana subaguda	Erliquiosis
	Sífilis (secundaria)	Fiebre por mordedura de rata
	Enterovirus	VVZ
Lesiones orales	VHS	Enterovirus
	VVZ	Sífilis (secundaria)
		Histoplasmosis (úlcera)

CMV, citomegalovirus; FMMR, fiebre maculosa de las Montañas Rocosas; VEB, virus de Epstein-Barr; VHH, virus del herpes humano; VHS, virus del herpes simple; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; VVZ, virus de la varicela-zóster.

- Estudios de coagulación (coagulación intravascular diseminada)
- Análisis de orina (infección urinaria, sedimento urinario activo)

- La detección del VIH es altamente recomendable, particularmente en áreas de alta prevalencia.
- **Siempre que sea posible, los cultivos han de obtenerse antes de administrar antimicrobianos.** Sin embargo, la obtención de dichos cultivos no debe retrasar la administración de antimicrobianos en el paciente inestable.
  - Los hemocultivos (preferentemente 2 o 3) se deben obtener en el paciente febril en las primeras 24 h desde la presentación cuando haya sospechas de endocarditis, bacteriemia o infección del torrente circulatorio asociada a catéteres; al menos ha

de obtenerse un cultivo a través del catéter infectado. Cada cultivo debe constar de 20 a 30 ml de sangre tomada de un mismo sitio y en un mismo momento; en caso de infección del torrente circulatorio asociada a catéteres, al menos un cultivo ha de obtenerse a través del catéter infectado. En ocasiones son necesarios medios de cultivo especializados para aislar hongos, micobacterias, virus y organismos poco frecuentes (p. ej., especies de *Brucella*).

- Cuando se sospeche de infección urinaria, es preciso obtener un cultivo de orina.

TABLA 2-3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS INFECCIONES QUE CAUSAN FIEBRE Y LINFADENOPATÍA

Distribución	Causas potenciales	
Generalizada	Enfermedad por arañazo de gato	Brucelosis
	Sífilis (secundaria)	Micobacterias
	Fiebre tifoidea	Leptospirosis
	CMV	Rubéola
	VEB	Sarampión
	VIH	Dengue
	Histoplasmosis	Toxoplasmosis
	Blastomicosis	Leishmaniosis visceral
	Coccidioidomicosis	
Cervical	Estreptococos (grupo A)	Micobacterias
	Difteria	VEB
	Otros muchos virus	
Regional	Estreptococos	Micobacterias
	Estafilococos	Tularemia
	Enfermedad por arañazo de gato	Peste
	Sífilis (secundaria, epitroclear)	Tifus
	VHS	Esporotricosis
	Toxoplasmosis	Filariasis
	Tripanosomiasis	
Inguinal	Sífilis (primaria)	Linfogranuloma venéreo
	Chancroide	Granuloma inguinal
	VHS	

CMV, citomegalovirus; VEB, virus de Epstein-Barr virus; VHS, virus del herpes simple; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

- Se pueden obtener cultivos de esputo y lavado broncoalveolar para orientar el tratamiento de antibióticos contra la neumonía, en especial en unidades de cuidados intensivos (UCI) y en pacientes gravemente inmunodeprimidos en los que también se sospeche de posibles infecciones fúngicas y micobacterianas.
- En el paciente febril con diarrea es necesario considerar el coprocultivo, el estudio de parásitos y las pruebas para *Clostridium difficile.*

- En caso de sospecha de osteomielitis, la velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva pueden ser referencias útiles cuando están muy elevadas.

- **Pruebas posteriores**
  - Si se sospecha meningitis o encefalitis, se ha de proceder a punción lumbar antes del inicio de los antibióticos, siempre que sea posible. El líquido cefalorraquídeo se remite para recuento celular, determinaciones de glucosa y proteínas, cultivo tinción de Gram, cultivo y otras pruebas especializadas, dependiendo de la sospecha clínica.
  - Por regla general, es necesario tomar muestras de todos los líquidos obtenidos de los que se sospeche que están infectados (p. ej., líquido pleural o líquidos de ascitis o abscesos), remitiéndolos a continuación para recuento celular, cultivo y otros estudios analíticos pertinentes.

TABLA 2-4 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS CAUSAS INFECCIOSAS DE SÍNDROMES FEBRILES SELECCIONADOS

Síndrome	Causas potenciales	
Fiebre e ictericia	Sepsis	Fiebre Q
	Colangitis	Leptospirosis
	Abscesos hepáticos	
	CMV	Hepatitis vírica
	VEB	Fiebre del valle del Rift
	VIH	Fiebres hemorrágicas víricas
	Malaria	Fasciolosis
	Duelas hepáticas	
Fiebre y esplenomegalia	Endocarditis	Brucelosis
	Fiebre tifoidea	Rickettsiosis
	Tuberculosis miliar	
	VEB	CMV
	Malaria	Equinococosis
	Leishmaniosis visceral	Tripanosomiasis
	Esquistosomiasis	
Fiebre sin síntomas localizados	Tuberculosis	Brucelosis
	Endocarditis	Fiebre Q
	Aneurisma micótico	Fiebre por mordedura de rata
	Absceso intraabdominal	Leptospirosis
	Osteomielitis	Rickettsiosis
	Fiebre tifoidea	Erliquiosis
	Enfermedad por arañazo de gato	Enfermedad de Whipple
	CMV	VIH
	Coccidioidomicosis	Toxoplasmosis
	Histoplasmosis	Malaria

CMV, citomegalovirus; VEB, virus de Epstein-Barr; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

- Las heridas crónicas sobreinfectadas (p. ej., úlceras por decúbito o de pie diabético) primero deben desbridarse, obteniendo después un cultivo de la base de la herida. Los cultivos superficiales están contaminados con flora cutánea, que puede o no ser responsable de la infección.

- Los catéteres intravasculares en los que exista una sólida sospecha de que puedan ser fuente de infección se han de retirar tras la obtención de los hemocultivos a través de su luz, remitiendo la punta del catéter para cultivo.
- Los cultivos orofaríngeos o nasofaríngeos ayudan a detectar las infecciones de las vías respiratorias superiores víricas o estreptocócicas. Las pruebas de la gripe, en especial en inmunodeprimidos y ancianos, se han de considerar cuando la estación sea la propia de esta enfermedad o cuando se halle en curso una epidemia.
- Las pruebas serológicas específicas de determinadas enfermedades y otras pruebas analíticas especializadas (p. ej., la reacción en cadena de la polimerasa [PCR]) pueden estar indicadas cuando el contexto clínico es el adecuado.

Diagnóstico por la imagen

- En caso de síntomas pulmonares se debe obtener una radiografía de tórax.
- La tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética, la ecografía y los estudios de medicina nuclear pueden estar indicados en función de los síntomas de presentación y de la sospecha clínica. La consulta con el radiólogo para determinar la mejor manera de visualizar una patología (p. ej., absceso, osteomielitis, enfermedad cerebral) ayuda a evitar el exceso de pruebas de imagen.
- Si se sospecha endocarditis, en función de la presencia de un nuevo soplo cardíaco o de otros criterios clínicos, se puede realizar una ecocardiografía.

Técnicas diagnósticas

- A veces es necesario obtener una biopsia tisular para anatomopatología o un cultivo, o realizar otras pruebas especializadas que permitan establecer el diagnóstico de osteomielitis, trastornos asociados a linfadenopatía (p. ej., enfermedad por arañazo de gato, toxoplasmosis) e infecciones diseminadas (p. ej., tuberculosis, patologías por micobacterias atípicas, histoplasmosis).
- Cuando sea posible, se han de obtener cultivos apropiados durante las intervenciones quirúrgicas para tratar posibles complicaciones infecciosas (p. ej., endocarditis, infección de derivación del marcapasos o infección de un injerto o un dispositivo implantado).

TRATAMIENTO

Tratamiento antimicrobiano

- En el entorno ambulatorio, la mayoría de los casos en adultos sanos se asocian a infecciones víricas transitorias de resolución espontánea que, con frecuencia, son sobretratadas con antimicrobianos.
- Con el fin de orientar la cobertura antimicrobiana adecuada, se ha de prestar especial atención al establecimiento de la etiología infecciosa de la fiebre.

- Entre las situaciones que justifican el tratamiento antimicrobiano empírico antes del diagnóstico definitivo se encuentran las siguientes:
  - Deterioro clínico agudo (p. ej., dificultad respiratoria, alteración del estado mental, inestabilidad hemodinámica, sepsis).
  - Estado de inmunodepresión (p. ej., VIH, neoplasia, trasplante, tratamiento inmunodepresor).
  - Pacientes ancianos (en los que son frecuentes las presentaciones atípicas de infecciones graves).
- La elección del antimicrobiano de uso empírico se ha de basar en el tipo de infección sospechada (p. ej., neumonía, meningitis, celulitis), los microorganismos comunes implicados, la preocupación ante la resistencia a múltiples fármacos entre estos organismos y los patrones de sensibilidad antimicrobiana local.

Tratamiento antipirético

- Los antipiréticos se administran para aliviar los síntomas, aunque no modifican el pronóstico. En pacientes con enfermedad cardiovascular o pulmonar, los antipiréticos pueden reducir algunas de las demandas metabólicas inducidas por la fiebre.
- Los antiinflamatorios no esteroideos, como el paracetamol, el ibuprofeno y el ácido acetilsalicílico, inhiben la síntesis de prostaglandinas inflamatorias a través de la vía de la ciclooxigenasa y activan otras vías antipiréticas, reduciendo la fiebre mediada por el hipotálamo.
- Los corticoesteroides también tienen propiedades antipiréticas, aunque en general no están indicados para controlar exclusivamente la fiebre.
- Los métodos de refrigeración externa, como las mantas de enfriamiento, los ventiladores o la aplicación de paños o de una esponja húmeda, inducen pérdida de calor por conducción, convección y evaporación, respectivamente. Si no se administran fármacos antipiréticos y no se controlan los escalofríos, se puede producir una hipertermia de rebote.

CONSIDERACIONES ESPECIALES

Fiebre en la unidad de cuidados intensivos

- La fiebre de nueva aparición y origen desconocido es una complicación frecuente en un número significativo de los ingresos en la UCI y en los casos de hospitalización prolongada.[3,4] Sus causas son muy variables, lo que incrementa la complejidad del abordaje de estos pacientes (tabla 2-5).
- Al revisar los antecedentes médicos del paciente ingresado en la UCI, se ha de prestar especial atención no solo a la presentación clínica inicial y al diagnóstico principal, sino también a la secuencia de las intervenciones médicas (p. ej., nuevos fármacos, técnicas,

intervenciones quirúrgicas, dispositivos asociados a la asistencia sanitaria, soporte respiratorio) que se hayan realizado desde el ingreso.

TABLA 2-5 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA FIEBRE DE NUEVA APARICIÓN EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

Infecciosa	Infección relacionada con catéteres intravasculares: Celulitis/absceso Infección del túnel Infección del torrente circulatorio Flebitis supurativas Neumonía: Intrahospitalaria Asociada a respirador	Infección urinaria Infección por *Clostridium difficile* Infección del sitio quirúrgico Sinusitis Otitis media Parotiditis Infección relacionada con transfusión Cuerpo extraño retenido (p. ej., tampón)
No infecciosa	Fiebre por fármacos Antimicrobianos Anticonvulsivos Antihistamínicos Antihipertensivos Antiarrítmicos Síndrome maligno neuroléptico Antipsicóticos (haloperidol) Síndrome de la serotonina Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina Hipertermia maligna Succinilcolina Halotano Síndromes de abstinencia Alcohol Opiáceos Barbitúricos Benzodiazepinas	Colecistitis alitiásica Infarto agudo de miocardio Insuficiencia suprarrenal Accidente cerebrovascular Gota Hipertiroidismo (tormenta tiroidea) Hemorragia intracraneal Isquemia/infarto mesentéricos Pancreatitis Enfermedades tromboembólicas (trombosis venosa profunda/ embolia pulmonar) Reacciones transfusionales Síndrome de lisis tumoral

- Las observaciones de enfermería referidas a hemodinámica, requerimientos de oxígeno, secreciones traqueales, localización de catéteres, discontinuidades de la piel, heridas, diarrea y otras alteraciones clínicas relevantes aportan una valiosa perspectiva de la evolución hospitalaria del paciente.
- **Las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria** son el origen de una parte considerable de estas fiebres.
  - **Infecciones del torrente circulatorio asociadas a catéteres intravasculares.**[5] Las tasas de infección difieren en virtud del tipo de catéter (sin manguito > tunelizado > periférico), de su localización (vena femoral > vena yugular interna > vena subclavia), de la duración de su implantación, de la frecuencia de manipulación y del método de colocación (se han de adoptar precauciones de esterilidad).
    - Se deben obtener al menos un hemocultivo de una muestra obtenida del catéter infectado y un cultivo de una muestra obtenida de una localización periférica, por venopunción.
    - El catéter intravascular en cuestión debe ser retirado sin demora, remitiendo la punta del mismo para cultivo en caso de sospecha de sepsis, enfermedad embólica o infección del túnel.
    - Los catéteres intravenosos periféricos han de cambiarse cada 72 h, independientemente de que haya o no fiebre.
  - **Neumonía asociada al respirador.** Infección que se produce 48 h después de la intubación endotraqueal y la instauración de ventilación mecánica.
    - La radiografía de tórax o la TC con infiltrados en evolución junto a indicios clínicos (aumento de las secreciones traqueales purulentas y/o necesidad de oxígeno) ayudan a confirmar el diagnóstico.
    - Se puede considerar la realización de una broncoscopia para obtener cultivos precisos de las vías respiratorias inferiores y tinciones de Gram.
    - Los hemocultivos y la toracocentesis diagnóstica del derrame pleural también contribuyen a identificar el microorganismo responsable.
  - **Infección urinaria.**[6] Los factores de riesgo incluyen la presencia de un catéter uretral permanente, un catéter suprapúbico, una endoprótesis ureteral o una nefrostomía.
    - Es necesario realizar un análisis de orina y un urocultivo a partir de la toma de muestras del catéter y nunca de la bolsa de drenaje.
    - Los catéteres infectados han de retirarse lo antes posible.
  - **Infección por *C. difficile.***[7] Este espectro de la enfermedad puede variar de la diarrea al íleo y el megacolon tóxico. Ocasionalmente se registran reacciones leucemoides con recuentos de leucocitos extremadamente altos.
    - Es necesario enviar una muestra de heces para detectar la presencia de *C. difficile,* por inmunoanálisis enzimáticos o PCR, y de leucocitos fecales.

    - Considere el tratamiento empírico con metronidazol o vancomicina oral en caso de enfermedad grave.
  - **Sinusitis.** Las intubaciones nasotraqueal/nasogástrica, el taponamiento nasal y el traumatismo maxilofacial pueden impedir el drenaje de los senos faciales (en especial los maxilares), con la consiguiente proliferación bacteriana.
    - Es necesario obtener una TC de los senos faciales. La punción y aspiración de los senos en condiciones estériles resulta diagnóstica.
    - En la mayoría de los casos están indicadas la antibioticoterapia empírica y la retirada de las sondas nasotraqueal o nasogástrica.
  - **Infección del sitio quirúrgico.** Véase el análisis de la fiebre postoperatoria.
  - **Infección de heridas.** El debilitamiento prolongado o crónico aumenta el riesgo de escaras por presión y úlceras por decúbito, que son propensas a la infección.
    - Examine cuidadosamente la espalda, el sacro y otras zonas declives para localizar heridas.
    - Documente el número, el tamaño y la profundidad de las heridas y cualquier posible signo de sobreinfección o necrosis.
  - **Infección relacionada con transfusión.** Aunque se trata de un caso infrecuente, la infección bacteriana puede transmitirse a través de la transfusión de productos de la sangre. El citomegalovirus (CMV) transmitido por leucocitos donantes presentes en un producto de la sangre puede dar lugar a un síndrome similar a la mononucleosis en adultos sanos o a enfermedad diseminada en inmunodeprimidos (particularmente si el receptor es seronegativo para CMV).
    - Identifique el momento de todas las transfusiones de productos sanguíneos en relación al inicio de la fiebre. Si se sospecha una posible infección bacteriana, obtenga un cultivo de sangre del receptor de una localización opuesta a la de la transfusión y un cultivo del producto sanguíneo del donante.
    - Administre componentes sanguíneos reducidos en leucocitos a los pacientes inmunodeprimidos, con el fin de evitar la enfermedad por CMV.
- Entre las **causas no infecciosas** de la fiebre de nueva aparición de origen desconocido se encuentran las siguientes:
  - **Fiebre por fármacos.** Entre los causantes frecuentes cabe citar los antimicrobianos (p. ej., sulfamidas, penicilinas, cefalosporinas, vancomicina, nitrofurantoína), los anti-convulsivos (p. ej., fenitoína, carbamazepina, barbitúricos), los antihistamínicos bloqueantes de los receptores H1 y H2, los antihipertensivos (p. ej., hidralazina, metildopa) y los antiarrítmicos (p. ej., quinidina, procainamida). En estos casos pueden estar o no presentes bradicardia relativa, exantema, leucocitosis y eosinofilia.
    - Establezca la cronología de las fechas de inicio y final de uso de todos los medicamentos sospechosos (sobre todo de los antimicrobianos).
    - El tiempo transcurrido entre la suspensión del fármaco responsable y la remisión de la fiebre es variable y puede llegar hasta 1 semana.

- **Enfermedad tromboembólica.** La trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar ocasionalmente se presentan con fiebre aislada.
- **Enfermedad endocrina.** La insuficiencia suprarrenal y la tormenta tiroidea pueden presentarse con fiebre, taquicardia e hipotensión, que se confunden fácilmente con un cuadro de sepsis.
- **Reacciones transfusionales**
  - Las **reacciones transfusionales febriles no hemolíticas** son frecuentes (en 1 de cada 100 unidades) y tienen lugar cuando los anticuerpos del receptor reaccionan contra los leucocitos y plaquetas del donante, desencadenando liberación de citocinas en cualquier momento desde los 30 min hasta varias horas después de una transfusión.
  - Las reacciones transfusionales hemolíticas agudas se deben a una transfusión de sangre de grupos incompatibles y se producen cuando anticuerpos receptores preformados destruyen rápidamente eritrocitos donantes, dando lugar a fiebre, dolor de costado y hemoglobinuria. Se consideran urgencia médica.

- Recientes directrices indican que una temperatura corporal ≥ 38,3 °C o < 36 °C es un umbral razonable para iniciar la evaluación de la posible infección en el paciente ingresado en la UCI. Recuerde que los pacientes en estado crítico con infección grave pueden encontrarse normotérmicos o hipertérmicos en un contexto de quemaduras extensas, heridas abdominales abiertas, tratamiento de sustitución renal, oxigenación con membrana extracorpórea o diversos padecimiento médicos (p. ej., insuficiencia cardíaca congestiva, hepatopatía o nefropatía terminales o coma por mixedema). En última instancia, la evaluación de la infección ha de orientarse en función de la sospecha clínica.
- Si se sospecha infección, debe instaurarse de inmediato el tratamiento antibiótico empírico una vez obtenidos los cultivos pertinentes. Se han de tener en cuenta el riesgo de infección por patógenos resistentes a múltiples fármacos y los patrones de sensibilidad antimicrobiana local.

Fiebre postoperatoria

- **La fiebre en las primeras 72 h después de una operación quirúrgica** es frecuente y, generalmente, remite de forma espontánea. Se cree que en el proceso desempeña cierta función la liberación de citocinas inducida por el traumatismo quirúrgico.
  - **Las infecciones de heridas son poco frecuentes durante los 3 primeros días del postoperatorio.** Cuando se hace patente una infección temprana, se ha de considerar la posible mionecrosis secundaria a especies del género *Clostridium* y a estreptococos del grupo A, que puede requerir antibióticos y desbridamiento quirúrgico de urgencia. Un síndrome de shock tóxico acompaña en ocasiones a la infección grave por estreptococos del grupo A o por *Staphylococcus aureus.*
  - Entre las causas no infecciosas de fiebre se cuentan la tromboembolia, el hematoma, las reacciones transfusionales y la insuficiencia suprarrenal. La hipertermia maligna

se puede manifestar en forma de rigidez muscular, taquicardia e hipertermia hasta 10 h después de la inducción de la anestesia general.

- **La fiebre que aparece más de 72 h después de la cirugía** es un rasgo significativo, probablemente asociado a infección.
  - Las infecciones de heridas, las infecciones intraabdominales, los abscesos, los hematomas infectados y las secuelas de las fugas anastomóticas se observan de manera característica en torno al cuarto o quinto día del postoperatorio.
  - También son frecuentes infecciones asociadas a la asistencia sanitaria, tales como neumonía, infección urinaria (en un contexto de drenaje con sonda urinaria), infecciones relacionadas con catéteres intravenosos (celulitis, tromboflebitis, infección circulatoria) e infección por *C. difficile* relacionada con exposición a antibióticos.
  - La colecistitis alitiásica, la pancreatitis y la tromboembolia son causas no infecciosas que también han de considerarse.
- Asimismo, la fiebre postoperatoria es a veces consecuencia de inflamación del sitio quirúrgico, seroma o hematoma sin infección.
- Las pautas de enseñanza clásicas mantienen que el diagnóstico diferencial de la fiebre postoperatoria se ha de centrar en cinco aspectos principales: **neumonía, infección urinaria, heridas, tromboembolia y reacción farmacológica.** Por otra parte, la implicación de las atelectasias en el desarrollo de fiebre suscita opiniones divergentes.
- La obtención de la anamnesis debe centrarse en el conocimiento de la presentación preoperatoria (incluida la infección existente), la técnica quirúrgica (duración, complejidad, productos sanguíneos, antibióticos profilácticos perioperatorios y complicaciones, incluyendo la contaminación intraoperatoria; tabla 2-6) y la evolución postoperatoria (tos, diarrea, dolor y cambios en el carácter o el volumen del flujo de drenaje quirúrgico). Los dispositivos y materiales extraños insertados durante la cirugía deben ser convenientemente documentados. La posibilidad de fiebre por fármacos ha de analizarse a partir de la cronología de todos los medicamentos (p. ej., antibióticos, anestésicos) recibidos durante la intervención y después de ella.
- La radiografía de tórax, el análisis de orina y el urocultivo están indicados para evaluar la fiebre que se presenta a las 72 h después de la cirugía y en cualquier paciente febril que haya tenido implantada una sonda vesical durante $\geq$ 72 h. La inestabilidad hemodinámica con posible bacteriemia o amenaza de sepsis debe ser motivo de obtención de hemocultivos.
- Todas las heridas quirúrgicas han de examinarse a diario para detectar eritema, induración y secreción purulenta. Todos los depósitos de drenajes quirúrgicos y percutáneos y sus sitios de salida han de inspeccionarse igualmente con el fin de detectar evidencias de infección.
- En todas las heridas quirúrgicas infectadas es necesario obtener cultivos y, en algunos casos, abrirlas para facilitar el drenaje.

- **Los cultivos de heridas superficiales rara vez son útiles en ausencia de infección clínicamente aparente.**
- Si se sospecha un absceso o una infección profunda, se ha de mostrar una actitud decidida en cuanto a obtención de nuevas pruebas de imagen y a la realización de una evaluación quirúrgica para determinar si es necesario el drenaje quirúrgico o drenaje guiado por medios radiológicos. Todas las muestras de fluidos obtenidas que requieran drenaje han de ser remitidas para cultivo.

TABLA 2-6 CAUSAS FRECUENTES DE FIEBRE POSTOPERATORIA ASOCIADA A TIPOS ESPECÍFICOS DE CIRUGÍA

Neurocirugía	Meningitis Trombosis venosa profunda Hemorragia intracraneal	Síndrome de la fosa posterior Disfunción hipotalámica
Cirugía cardiotorácica	Neumonía Endocarditis	Mediastinitis Infección de herida esternal
Cirugía abdominal	Absceso Hematoma/seroma infectado Fuga anastomótica (p. ej., intestinal, biliar)	Peritonitis Pancreatitis Trombosis esplenoportal
Cirugía obstétrica o ginecológica	Infección urinaria Absceso pélvico Endometritis posparto	Tromboflebitis pélvica Síndrome de shock tóxico (compresa vaginal)
Cirugía urológica	Infección urinaria	Infección profunda (prostática, perirrenal)
Cirugía ortopédica	Infección de prótesis Hematoma infectado	Trombosis venosa profunda Embolia grasa
Cirugía vascular	Infección de injerto Síndrome postimplantación	Síndrome de los dedos del pie azules (embolia aterotrombótica)

- En pacientes febriles ingresados en la UCI, se ha de mantener una actitud vigilante en lo que respecta a las infecciones asociadas a catéteres intravenosos, a la infección por *C. difficile* y a las causas no infecciosas de fiebre ya analizadas.
- El tratamiento antimicrobiano no suele ser necesario cuando la fiebre se presenta en las primeras 72 h siguientes a la cirugía, a no ser que la infección sea clínicamente evidente y se descubra en la evaluación de laboratorio o por imagen. La continuación de los antibióticos profilácticos perioperatorios para la fiebre postoperatoria temprana no evita

la infección y, probablemente, actúa como elemento selectivo para los organismos resistentes.

Fiebre en el paciente inmunodeprimido

- Los pacientes inmunodeprimidos están expuestos a un mayor riesgo, no solo de contraer infecciones extrahospitalarias, sino también de padecer una amplia variedad de infecciones oportunistas.
- Son numerosas las presentaciones clínicas atípicas e inespecíficas. Las respuestas inflamatorias débiles, causadas por neutropenia o corticoides y otras formas de tratamiento inmunodepresor, pueden encubrir infecciones graves.
- La anamnesis médica ha de orientarse a la valoración de gravedad del estado de inmunodepresión del paciente y de los factores de riesgo de infección primaria o de reactivación de una enfermedad latente (tabla 2-7).
- La etiología de la fiebre en el paciente inmunodeprimido varía en función de la enfermedad subyacente y su posterior tratamiento. Los marcadores del estado inmunitario y las ventanas de sensibilidad a la infección deducidas de manera aproximada aportan información útil para el diagnóstico diferencial.

TABLA 2-7 ASPECTOS CLAVE DE LOS ANTECEDENTES MÉDICOS EN LA EVALUACIÓN DEL PACIENTE INMUNODEPRIMIDO CON FIEBRE

Todos los pacientes inmunodeprimidos	• Cualquier antecedente de tuberculosis • Infecciones crónicas (p. ej., hepatitis B y C) • Infecciones diseminadas (p. ej., por micobacterias, micosis endémicas) • Infecciones oportunistas (p. ej., por *Pneumocystis jiroveci, Cryptococcus neoformans, Toxoplasma gondii,* complejo *Mycobacterium avium*) • Quimioprofilaxis contra infecciones oportunistas (dosis, duración) • Serologías basales (p. ej., de CMV, *T. gondii*) • Colonización conocida con organismos resistentes a múltiples fármacos • Presencia de acceso intravascular a largo plazo (catéteres tunelizados frente a puertos implantables) • Contactos con enfermos • Exposiciones ambientales
Infección por el VIH	• Recuento de linfocitos CD4+ y carga vírica de VIH • Tratamiento antirretrovírico (fecha de inicio, cumplimiento) • Relaciones sexuales recientes sin protección • Presencia de síndrome inflamatorio de reconstitución

	• Presencia de síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria
Neutropenia relacionada con quimioterapia	• Tipo y localización de la neoplasia (de órgano sólido o hematológica) • Quimioterapia (dosis, duración, número de días desde el último ciclo) • Otros tratamientos (p. ej., cirugía, radioterapia) y cualquier complicación asociada • Recidiva frente a remisión de la enfermedad
Trasplante de órganos sólidos	• Fecha y tipo del trasplante de órganos • Complicaciones inmediatas y retrasadas asociadas al trasplante • Regímenes de inmunodepresión (dosis, duración, concentracione s séricas) • Presencia de rechazo del injerto • Serología para CMV de donante y receptor
Trasplante de células madre hematopoyéticas	• Fecha y tipo del trasplante (alógeno frente a autólogo) • Régimen de inmunodepresión (dosis, duración) • Presencia de EICH • Serología para CMV del donante (en caso de trasplante alógeno)

CMV, citomegalovirus; EICH, enfermedad del injerto contra el huésped; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

- Además de considerar las infecciones oportunistas, que se comentarán más adelante, es importante tener presente que los pacientes inmunodeprimidos también están expuestos a riesgo de infecciones extrahospitalarias frecuentes (p. ej., neumonía bacteriana, gripe), así como de infecciones asociadas a la asistencia sanitaria (p. ej., infección del torrente circulatorio asociada a catéter intravascular, infección por *C. difficile*), dado su frecuente contacto con el entorno hospitalario y su recurrente exposición a antimicrobianos, bien como profilaxis o bien para tratar una infección activa.

TABLA 2-8	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS CAUSAS INFECCIOSAS DE FIEBRE EN UN PACIENTE CON EL VIH
Meningitis/ encefalitis y otros trastornos del SNC	Cualquier CD4+: *Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis, Listeria monocytogenes,* VHS
	CD4+ < 100: *Cryptococcus neoformans, Toxoplasma gondii* (encefalitis, absceso cerebral)
	CD4+ < 50: CMV y VVZ (encefalitis), linfoma asociado a VEB,[a] poliomavirus JC (leucoencefalopatía multifocal progresiva)[a]
Neumonía	Cualquier CD4+: *S. pneumoniae, Haemophilus influenzae, Mycoplasma pneumoniae, Legionella pneumophila, Staphylococcus aureus, Mycobacterium tuberculosis*
	CD4+ < 200: *Pneumocystis jiroveci,* hongos endémicos
	CD4+ < 100: *C. neoformans, T. gondii*
	CD4+ < 50: complejo *Mycobacterium avium,* especies de *Aspergillus,* CMV, VVZ
Esofagitis	CD4 < 200: *Candida albicans,* CMV, VHS
Diarrea	Cualquier CD4+: *Salmonella, Shigella, Campylobacter, Escherichia coli, L. monocytogenes, Clostridium difficile,* rotavirus, norovirus, *Giardia lamblia*[a]
	CD4+ < 100: CMV (colitis), *Cryptosporidium,*[a] microsporidios,[a] *Cyclospora,*[a] *Isospora*[a]
Exantema	Cualquier CD4+: especies de *Staphylococcus* y *Streptococcus* (celulitis, absceso); VVZ (herpes zóster)
Infección diseminada	CD4+ < 100 (generalmente): complejo *Mycobacterium avium, Mycobacterium tuberculosis, Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis, Bartonella henselae, Penicillium marneffei, Cryptococcus neoformans*

CMV, citomegalovirus; SNC, sistema nervioso central; VEB, virus de Epstein-Barr; VHS, virus del herpes simple; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; VVZ, virus de la varicela-zóster.

[a]A efectos de integridad de la información, se incluyen también varias infecciones oportunistas no asociadas a fiebre.

- **Virus de la inmunodeficiencia humana**
  - El recuento celular de linfocitos CD4+ es una pauta razonable para calibrar la sensibilidad a las infecciones oportunistas en el paciente con el VIH (tabla 2-8).
  - Los pacientes que han comenzado recientemente a tratarse con antirretrovíricos pueden padecer síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria, que

constituye una respuesta inmunitaria inflamatoria contra patógenos que antes podían ser clínicamente silentes (p. ej., micobacterias, *Pneumocystis jiroveci,* hongos endémicos, CMV).

- Entre las causas no infecciosas de fiebre propias del VIH cabe mencionar la neoplasia (linfoma no hodgkiniano y, ocasionalmente, sarcoma de Kaposi visceral), la fiebre por fármacos (p. ej., trimetoprima-sulfametoxazol, dapsona), las reacciones de hipersensibilidad (abacavir, nevirapina, efavirenz) y la enfermedad de Castleman (hiperplasia de ganglios linfáticos angiofoliculares).

- **Neutropenia relacionada con la quimioterapia**
  - **Fiebre neutropénica.**[8] Se caracteriza por un recuento de neutrófilos absoluto < 500 células/mm^3 o < 1 000 células/mm^3, con una disminución prevista de hasta menos de 500 células/mm^3 a lo largo de las 48 h siguientes, junto con la presencia de una temperatura aislada ≥ 38,3 °C o una temperatura persistente ≥ 38 °C durante más de 1 h.
  - Las barreras mucosas afectadas por la quimioterapia pueden permitir la translocación de flora bacteriana al torrente circulatorio, dando lugar a bacteriemia (*Enterococcus,* bacterias gramnegativas) y candidemia. La candidiasis hepatoesplénica, que se observa en la mayor parte de los pacientes con leucemia aguda, se puede presentar con fiebre, dolor abdominal y fosfatasa alcalina elevada. La mucositis predispone a la bacteriemia debida a flora oral (*Streptococcus viridans,* anaerobios). La discontinuidad cutánea causa en ocasiones celulitis, absceso y bacteriemia, por organismos tanto grampositivos como gramnegativos.
  - La enterocolitis neutropénica (tiflitis), manifestada en forma de infección cecal necrosante, se puede extender al íleon terminal y el colon ascendente, induciendo perforación intestinal.
  - También se registran casos de infecciones por hongos invasivos *(Aspergillus, Fusarium, Zygomycetes),* que se presentan en forma de neumonía, sinusitis, infección del sistema nervioso central o infecciones cutáneas.
- **Trasplante de órganos sólidos**
  - Las infecciones que se producen poco después del trasplante se relacionan en buena medida con complicaciones quirúrgicas (p. ej., fugas anastomóticas, dehiscencia de heridas, acumulaciones de líquido infectado) y hospitalización prolongada.
  - A medida que el tratamiento inmunodepresor para prevenir el rechazo hace su efecto, las infecciones oportunistas (p. ej., por micobacterias, *Aspergillus, P. jiroveci,* virus del herpes) van haciéndose más comunes en torno a 1 mes después del trasplante. La incompatibilidad donante-receptor en cuanto a serología del CMV, que da lugar a infecciones primarias por CMV, es el factor que comporta mayor riesgo de enfermedad invasiva (neumonitis, hepatitis, colitis).

    - A medida que se reduce con el tiempo el riesgo de rechazo agudo del injerto, los requerimientos de inmunodepresión se estabilizan y van disminuyendo. A los 6 meses del trasplante, las infecciones extrahospitalarias son más probables que las oportunistas. Aquellos pacientes en los que se mantienen dosis significativas de tratamiento inmunodepresor son más propensos a estas últimas.
  - **Trasplante de células madre hematopoyéticas**
    - La fase de preinjerto comprende las 3 primeras semanas siguientes a la quimioterapia de acondicionamiento y al trasplante de células madre alógenas. La depresión de médula ósea es profunda y los pacientes se ven expuestos a un alto riesgo de padecer cualquiera de las infecciones asociadas a neutropenia relacionada con la quimioterapia.
    - La recuperación de la médula ósea señala el comienzo de la **fase de postinjerto inmediata,** que de manera característica se prolonga desde las 3 semanas a los 3 meses siguientes al trasplante de células madre alógenas. Son posibles infecciones fúngicas y víricas invasivas (p. ej., por CMV), así como otras infecciones oportunistas (p. ej., por *P. jiroveci*), dependiendo de las estrategias de profilaxis con antimicrobianos. La enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) aguda puede requerir tratamiento inmunodepresor adicional.
    - Seis meses después del trasplante el receptor entra en la fase de **postinjerto tardía.** Si, llegada esta fase, el receptor no ha desarrollado EICH, la función inmunitaria puede restablecerse en gran medida en el plazo de 1 o 2 años. Sin embargo, los receptores con EICH crónica en los que se mantiene la inmunodepresión continúan siendo propensos a padecer una amplia variedad de infecciones oportunistas.
  - En capítulos posteriores se aborda un análisis más detallado de las infecciones que se registran en cada uno de estos estados de inmunodepresión.
- El tratamiento antimicrobiano empírico de amplio espectro está casi universalmente indicado en el tratamiento inicial de la fiebre en el paciente inmunodeprimido en el que aún está pendiente la investigación exhaustiva de la infección.

Fiebre tras regresar de un viaje

- La fiebre es un trastorno frecuente en personas llegadas de un viaje que solicitan atención médica.[9]
- El diagnóstico diferencial de la fiebre en quienes regresan de un viaje puede ser extenso y esquivo. Las infecciones específicas de determinadas áreas geográficas que no se hallan normalmente en la práctica diaria de rutina pueden presentarse junto con otras infecciones de distribución global (p. ej., gripe) y con patologías no necesariamente características de los viajes (p. ej., neumonía).
- Una anamnesis completa sobre el viaje debe incluir los siguientes elementos:
  - Fechas de partida y regreso.

- Itinerario (p. ej., todas las localizaciones geográficas visitadas, duración de la estancia en cada lugar, entorno urbano o rural, condiciones de los alojamientos, modalidades de transporte).
- Objetivo del viaje (turismo, trabajo, visita a familiares o amigos).
- Actividades (p. ej., natación en aguas dulces, espeleología, caza, agricultura, trabajo como misionero, atención sanitaria).
- Contactos con enfermos (incluidos los compañeros de viaje).
- Contactos sexuales.
- Contactos con animales (p. ej., animales domésticos, roedores, fauna exótica, insectos, garrapatas).
- Tipo de alimentos consumidos (p. ej., alimentos poco cocinados, productos lácteos no pasteurizados).
- Fuentes de agua.
- Vacunaciones infantiles y previas al viaje.
- Quimioprofilaxis (comienzo y fechas de inicio, cumplimiento).

- El conocimiento de infecciones específicas del área geográfica y de sus períodos de incubación habituales (tabla 2-9) puede ayudar a limitar la lista de patógenos sospechosos. Publicado por los Centers for Disease Control and Prevention de Estados Unidos (www.cdc.gov), el *Yellow Book* puede ser un valioso medio de apoyo y consulta sobre medicina de viajes. Análogamente, ProMED-mail (www.promedmail.org), un sistema de comunicación electrónica patrocinado por la Sociedad Internacional para Enfermedades Infecciosas (International Society for Infectious Diseases), proporciona oportunamente información referida a brotes recientes de enfermedades infecciosas en todo el mundo.
- **La malaria es la causa más frecuente de fiebre en personas que han regresado de un viaje** y siempre ha de considerarse como prioritaria en el diagnóstico diferencial cuando se ha viajado a un área endémica. Deben obtenerse frotis sanguíneos gruesos y finos para evaluar la posible parasitemia.
- La **fiebre entérica** (por *Salmonella typhi* o *Salmonella paratyphi*), adquirida por diseminación fecal-oral, puede presentarse con fiebre, molestias abdominales y estreñimiento. En la infección inicial puede haber o no diarrea. El **dengue,** las **rickettsiosis** y la **leptospirosis** son también frecuentes en regiones tropicales. La falta de condiciones higiénicas, la mala higiene de las manos y las exposiciones a alimentos y agua aumentan el riesgo de contraer **hepatitis vírica** y **diarreas infecciosas** (bacterianas, víricas o parasitarias). Según el destino del viaje, también es posible considerar la posibilidad de infecciones de reciente aparición, tales como la fiebre de chikungunya.
- También son frecuentes las infecciones de vías respiratorias superiores, la neumonía bacteriana, las infecciones urinarias y los síndromes víricos (como la mononucleosis secundaria a CMV o virus de Epstein-Barr), que se presentan independientemente del lugar al que se haya viajado.

TABLA 2-9 PERÍODOS DE INCUBACIÓN DE CAUSAS SELECCIONADAS DE FIEBRE EN LA PERSONA QUE HA REGRESADO DE UN VIAJE

< 10 días	10-21 días	> 21 días
Enteritis bacteriana Neumonía bacteriana Meningococemia Rickettsiosis tifoidea y paratifoidea (FMMR, fiebre por mordedura de garrapata de Kenia, rickettsiosis exantemática de Conor, tifus de la maleza, fiebre Q) Borreliosis Leptospirosis	Rickettsiosis tifoidea y paratifoidea (transmitida por pulgas, transmitida por piojos, tifus de la maleza, fiebre Q) Brucelosis Leptospirosis	Tuberculosis Rickettsiosis (fiebre Q) Sífilis (secundaria) Brucelosis Bartonelosis (crónica)
Virus respiratorios (p. ej., de chikungunya, gripe, SDRA) Arbovirus (dengue, encefalitis japonesa, fiebre amarilla) Fiebres hemorrágicas víricas	VIH agudo CMV Flavivirus Fiebres hemorrágicas víricas Rabia Sarampión Histoplasmosis Coccidioidomicosis	VIH agudo CMV VEB Hepatitis vírica Rabia
Malaria Disentería amebiana Fasciolosis Tripanosomiasis africana (aguda)	Malaria Babesiosis Giardiasis Toxoplasmosis Disentería amebiana Tripanosomiasis africana (aguda)	Malaria (en especial por *Plasmodium vivax* o en un contexto de quimioprofilaxis ineficaz) Babesiosis Hepatopatía amebiana Esquistosomiasis Leishmaniosis Filariosis Tripanosomiasis africana (crónica)

CMV, citomegalovirus; FMMR, fiebre maculosa de las Montañas Rocosas; SDRA, síndrome de dificultad respiratoria aguda; VEB, virus de Epstein-Barr; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

Adaptado de Freedman DO. Infections in returning travelers. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2009:4019-4028.

- Las causas no infecciosas de fiebre relacionada con viajes comprenden medicamentos (p. ej., quimioprofilaxis o antibioticoterapia recetadas durante el viaje) y tromboembolia relacionada con estasis venosa prolongada durante el traslado.
- En ocasiones, antes de que pueda establecerse un diagnóstico definitivo, es necesario un tratamiento antimicrobiano empírico en pacientes que experimentan deterioro clínico con sospecha de malaria, rickettsiosis, leptospirosis u otra infección.

SEPSIS

PRINCIPIOS GENERALES

Definiciones

- La sepsis se sitúa dentro del ámbito de un conjunto de respuestas inflamatorias del huésped inadaptadas a un organismo infeccioso, que puede variar desde el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), al shock séptico y el síndrome de disfunción orgánica múltiple (tabla 2-10).
- El SRIS se registra en cualquier proceso asociado a inflamación (p. ej., infección, pancreatitis, traumatismo/quemadura, cirugía, tromboembolia, enfermedad autoinmunitaria y vasculitis).
- La sepsis y el shock tienen su origen en la infección.

Fisiopatología

- La respuesta del huésped a la infección suele estar constituida por un proceso inflamatorio mediado por células fagocíticas, con escaso daño de los tejidos o alteración fisiológica del huésped. Los receptores de reconocimiento de patrones en estas células inmunitarias, incluidos los receptores tipo *toll,* se unen a patrones moleculares asociados a lesión en los patógenos invasores, desencadenando un equilibrio de reacciones proinflamatorias y antiinflamatorias y, en consecuencia, eliminando la infección. En la sepsis, este equilibrio está alterado, lo que da lugar a un estado predominantemente proinflamatorio, antiinflamatorio o mixto.
- El estado proinflamatorio sistémico propio de la sepsis, la sepsis grave y el shock séptico es regulado por citocinas (p. ej., IL-1, TNF-α) y factores no citocínicos (p. ej., óxido nítrico), lo que da lugar a lesión endotelial, disfunción microvascular,

empeoramiento de la oxigenación tisular y lesión de órganos. El estado antiinflamatorio se caracteriza por inmunodepresión y anergia.

Etiología

- Entre las principales causas de sepsis se cuentan las infecciones respiratorias, del torrente circulatorio, intraabdominales y urinarias. Las bacterias grampositivas y gramnegativas comprenden la gran mayoría de los microorganismos implicados en los procesos sépticos (tabla 2-11). La sepsis fúngica (principalmente por especies de *Candida*) se ha hecho también cada vez más frecuente, en especial en pacientes inmunodeprimidos y en los que reciben nutrición parenteral.
- La sepsis fulminante puede acompañar a la bacteriemia por *Neisseria meningitidis, Yersinia pestis, S. aureus, Bacillus anthracis* y *Capnocytophaga canimorsus,* entre otros organismos. Los pacientes asplénicos están especialmente expuestos a riesgo de sepsis fulminante con organismos encapsulados (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *N. meningitidis*).

DIAGNÓSTICO

- Deben obtenerse hemocultivos (un mínimo de dos o tres conjuntos) de localizaciones separadas, preferiblemente antes de que se hayan administrado antibióticos. En el caso de las infecciones del torrente circulatorio asociadas a catéteres, es necesario obtener al menos un hemocultivo a partir de una muestra tomada del catéter infectado.
- La posibilidad de aplicar técnicas de imagen adecuadas para identificar o confirmar probables sitios de infección se ha de contemplar, en la medida en que el estado clínico y hematológico del paciente lo permita.

TABLA 2-10 SEPSIS Y ESPECTRO DE RESPUESTA INFLAMATORIA DEL HUÉSPED A LA INFECCIÓN

SRIS	Requiere dos o más de los siguientes factores: • Fiebre (temperatura > 38,3 °C) • Hipotermia (temperatura < 36 °C) • Taquicardia (frecuencia cardíaca > 90 latidos/min) • Taquipnea (frecuencia respiratoria > 20 resp./min o hiperventilación [$Paco_2$ < 32 mmHg]) • Recuento leucocítico > 12000 células/mm^3, < 4000 células/mm^3 o > 10 % de cayados
Sepsis	SRIS + infección documentada
Sepsis grave	Sepsis + disfunción orgánica o hipoperfusión inducidas por sepsis puestas de manifiesto por cualquiera de los siguientes factores: • Hipotensión inducida por sepsis ○ Presión arterial sistólica < 90 mmHg ○ Presión arterial media < 70 mmHg ○ Disminución de la presión arterial sistólica > 40 mmHg o < 2 desviaciones estándar por debajo de lo normal para la edad, sin una etiología alternativa • Diuresis < 0,5 ml/kg durante > 2 h, a pesar de la reposición de líquidos adecuada • Lactato > 2 mmol/l • Creatinina > 2 mg/dl • Lesión pulmonar aguda con Pao_2/Fio_2 < 250 en ausencia de neumonía • Lesión pulmonar aguda con Pao_2/Fio_2 < 200 en presencia de neumonía • Recuento de plaquetas < 100000 células/mm^3 • Coagulopatía (INR > 1,5) • Coagulopatía intravascular diseminada
Shock séptico	Sepsis grave + hipotensión inducida por sepsis que no responde a la reposición de líquidos
Shock séptico refractario	Shock séptico que no responde a vasopresores
SDOM	Función orgánica alterada que afecta a ≥ 2 sistemas orgánicos

INR, índice internacional normalizado; SDOM, síndrome de disfunción orgánica múltiple; SRIS, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

- Las pruebas diagnósticas adicionales (p. ej., punción lumbar, drenaje de abscesos) dependen del tipo de infección que se sospeche.

TRATAMIENTO

Tratamiento antimicrobiano

- El tratamiento antimicrobiano empírico precoz reduce la mortalidad y mejora los resultados de los pacientes con sepsis.[10,11]

TABLA 2-11 PATÓGENOS BACTERIANOS FRECUENTEMENTE ASOCIADOS A SEPSIS

Meningitis	*Streptococcus pneumoniae* *Listeria monocytogenes*	*H. influenzae* *Neisseria meningitidis*
Neumonía	*S. pneumoniae* *Haemophilus influenzae* *Staphylococcus aureus*	*Klebsiella pneumoniae* *Pseudomonas aeruginosa*
Infección de vías biliares	Especies de *Enterococcus* *Escherichia coli*	*K. pneumoniae*
Infección intraabdominal	*E. coli* *Bacteroides fragilis*	Especies de *Enterococcus* (infrecuentes)
Infección urinaria	*E. coli* Especies de *Klebsiella* Especies de *Enterobacter*	Especies de *Proteus* *P. aeruginosa* Especies de *Enterococcus*
Infección de los tejidos blandos y la piel	*S. aureus* Estreptococos del grupo A	*Clostridium perfringens*
Infección por catéter intravascular	*S. aureus* *Enterococcus faecalis*	*P. aeruginosa*

Adaptado de Munford RS, Suffredini AF. Sepsis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2009:987-1010.

- Un régimen empírico ha de centrarse en los patógenos previstos y ser eficaz en los sitios de infección sospechados. Como siempre, es necesario considerar el riesgo de infección resistente a múltiples fármacos y los patrones de sensibilidad local.
- El tratamiento antimicrobiano empírico de amplio espectro debe cubrir tanto las bacterias grampositivas como las gramnegativas.

- **Si no se sospecha la presencia de *Pseudomonas,*** suele ser aceptable una combinación de vancomicina con uno de los siguientes antibióticos:
  - Cefalosporina de tercera o cuarta generación (p. ej., ceftriaxona, cefotaxima)
  - Inhibidor de β-lactámico/β-lactamasa (p. ej., ampicilina-sulbactam, piperacilinatazobactam, ticarcilina-clavulanato)
  - Carbapenémico (p. ej., meropenem, imipenem)
- **Si preocupa la presencia de *Pseudomonas,*** se recomienda una combinación de vancomicina con uno o dos de los siguientes antibióticos:
  - Cefalosporina antipseudomonas (p. ej., cefepima, ceftazidima)
  - Inhibidor de β-lactámico/β-lactamasa antipseudomonas (p. ej., piperacilina-tazobactam, ticarcilina-clavulanato)
  - Carbapenémico antipseudomonas (p. ej., meropenem, imipenem)
  - Aminoglucósido (p. ej., gentamicina, amikacina; aunque a menudo se administran juntos por su supuesto efecto sinérgico, esta práctica no ha sido avalada por la evidencia)
  - Fluoroquinolona con actividad antipseudomonas (p. ej., ciprofloxacino)
  - Monobactámico (p. ej., aztreonam)
- Para pacientes con documentación de colonización o infección previa por un organismo con resistencia a múltiples fármacos o que han tenido hospitalizaciones o exposiciones al entorno de atención sanitaria prolongadas o repetidas, el tratamiento empírico debe incorporar una cobertura idónea:
  - *S. aureus* resistente a la meticilina: vancomicina
  - *Enterococcus* resistente a la vancomicina: linezolid, daptomicina
  - Bacterias gramnegativas productoras de β-lactamasa: carbapenémico

- En situaciones clínicas en las que existe una fundada sospecha de fungemia, la cobertura empírica con una equinocandina o con amfotericina B puede estar justificada hasta que concluyan los cultivos.
- **Una vez que un patógeno se ha aislado en cultivo y se han determinado las sensibilidades antibióticas, se procede al desescalamiento del antibiótico empírico y el correspondiente estrechamiento.**
- La duración del tratamiento debe ser individualizada y ajustada en función de la mejora clínica del paciente y el tipo de infección (p. ej., neumonía, infección del torrente circulatorio).

Control de fuentes

- Además del tratamiento antimicrobiano, con frecuencia son necesarias intervenciones físicas para erradicar los focos de infección primaria y prevenir la diseminación.[12]
- **Todos los abscesos y acumulaciones de fluidos infectados** (p. ej., el empiema) **deben drenarse.** Las infecciones intraabdominales complicadas (p. ej., absceso, colangitis, pancreatitis necrosante, peritonitis secundaria a perforación de órgano) requieren en

ocasiones laparotomía o drenaje percutáneo. Las infecciones de tejidos blandos necrosantes obligan a proceder a desbridamiento quirúrgico urgente.

- **Los catéteres intravasculares y las sondas vesicales infectados, así como los dispositivos protésicos con infección, han de retirarse lo antes posible.**
- La endocarditis puede requerir sustitución de válvulas.

Otros tratamientos

- El tratamiento de soporte de la sepsis en la UCI se centra en una agresiva reposición de volumen y en la estabilización hemodinámica, con el fin de restablecer la perfusión y limitar la disfunción orgánica. Se administran líquidos i.v., vasopresores y transfusiones de eritrocitos para normalizar parámetros fisiológicos, como la presión arterial media, la presión venosa central, la saturación venosa central de oxígeno y la diuresis.
- En muchos casos es necesaria ventilación mecánica ante la insuficiencia respiratoria inminente.
- Los tratamientos complementarios, tales como el control intensivo de la glucemia, o la administración de glucocorticoides i.v. o proteína C activada humana recombinante, son objeto de controversia, cada uno por diferentes razones. Existe un acuerdo mayoritario sobre el hecho de que el control de la glucemia en enfermos en estado crítico contribuye a mejorar los resultados, si bien existen diferencias en lo referente al intervalo de glucemia óptimo.

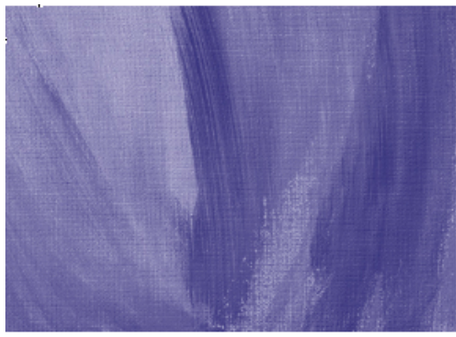
RESULTADO/PRONÓSTICO

Aun con la atención médica más apropiada y puntual, la mortalidad global por sepsis se mantiene en valores de hasta el 40% en pacientes críticos. El papel del especialista en enfermedades infecciosas a la hora de orientar el tratamiento antibiótico adecuado y de promover el control de fuentes en el paciente séptico puede resultar fundamental en la determinación de los resultados clínicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mackowiak PA, Wasserman SS, Levine MM. A critical appraisal of 98.6°F, the upper limit of the normal body temperature, and other legacies of Carl Reinhold August Wunderlich. *JAMA* 1992;268:1578-1580.
2. Norman DC. Fever in the elderly. *Clin Infect Dis* 2000;31:148-151.
3. Dimopoulos G, Falagas ME. Approach to the febrile patient in the ICU. *Infect Dis Clin N Am* 2009;23:471-484.
4. O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG *et al*. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Crit Care Med* 2008;36:1330-1349.
5. Mermel LA, Allon M, Bouza E *et al*. Clinical practice guidelines for the diagnosis and ma nagement of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;49:1-45.

6. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD *et al*. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 international clinical practice guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010;50:625-663.
7. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S *et al*. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of American (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31:431-455.
8. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA *et al*. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011;52:e56-93.
9. Wilson ME, Weld LH, Boggild A et al. Fever in returned travelers: results from the GeoSentinel Surveillance Network. *Clin Infect Dis* 2007;44:1560-1568.
10. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36: 296-327.
11. Kumar A. Optimizing antimicrobial therapy in sepsis and septic shock. *Crit Care Clin* 2009;25:733-751.
12. Marshall JC, al Naqbi. Principles of source control in the management of sepsis. *Crit Care Clin* 2009;25:753-768.



Fiebre de origen desconocido

3

Stephen Y. Liang y Nigar Kirmani

PRINCIPIOS GENERALES

Definición

La fiebre de origen desconocido (FOD) clásica se define como una enfermedad que dura > 3 semanas con temperaturas > 38,3 °C en numerosas ocasiones y sin una etiología establecida tras 3 días de hospitalización o tres visitas ambulatorias, a pesar de que se desarrollen las investigaciones apropiadas.

Etiología

Las infecciones son responsables de un tercio del total de casos de FOD en Estados Unidos, siendo las siguientes causas la neoplasia (del 20 al 30 %), los trastornos del tejido conjuntivo (del 10 al 20 %) y otros trastornos diversos (del 15 al 20 %). En hasta un 15 % de los casos no se llega a establecer una causa definitiva.

Enfermedades infecciosas

- El diagnóstico diferencial de las causas infecciosas de FOD puede ser extenso (tabla 3-1).
- En muchas circunstancias, la FOD puede constituir una presentación atípica de una enfermedad común más que una presentación típica de una enfermedad rara.
- Las causas de FOD varían significativamente según la geografía. En ocasiones, las infecciones adquiridas en regiones endémicas, bien por viaje o por residencia en ellas, se presentan para su atención como FOD en áreas no endémicas.

Infecciones bacterianas

- La **tuberculosis** se mantiene como causa importante de FOD. En particular, la tuberculosis diseminada (miliar) y ciertas formas de tuberculosis extrapulmonar (p. ej.,

la renal o la linfadenitis mesentérica) se presentan a veces con manifestaciones vagas y muy variables.

- La **endocarditis bacteriana subaguda** por *Streptococcus viridans* y la **endocarditis con cultivo negativo** por organismos menos virulentos (p. ej., *Coxiella burnetii,* especies de *Bartonella, Brucella,* organismos del grupo HACEK [*Haemophilus parainfluenzae,* especies de *Aggregatibacter, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, Kingella kingae*]) pueden manifestarse de forma gradual como FOD en un contexto de nuevo soplo cardíaco, con o sin estigmas periféricos. Si los pacientes han recibido antibióticos, es posible que los cultivos sean negativos.
- Los **abscesos ocultos** en el abdomen o la pelvis pueden desarrollarse en un contexto de cirugía reciente, infección (p. ej., colecistitis, colangitis, apendicitis, diverticulitis, infección urinaria), diabetes mellitus o inmunodepresión. Los émbolos sépticos debidos a endocarditis suelen dar lugar a abscesos esplénicos. Los abscesos dentales son también causa infrecuente de FOD.
- La **osteomielitis oculta** puede presentarse como FOD, acompañada de síntomas musculoesqueléticos. Se ha de sospechar osteomielitis vertebral en pacientes ancianos con antecedentes de fiebre e infecciones urinarias recurrentes.
- La **fiebre tifoidea** (por *Salmonella typhi*), adquirida durante un viaje por ingestión de alimentos o agua contaminados, se presenta en ocasiones con fiebre persistente, dolor abdominal, bradicardia relativa, hepatoesplenomegalia, roséola y leucopenia.

TABLA 3-1 CAUSAS DE FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO CLÁSICA

Etiología	Frecuentes	Infrecuentes
Enfermedades infecciosas	*Bacterias*	*Bacterias*
	Absceso	Sinusitis crónica
	Endocarditis bacteriana subaguda	Brucelosis
	Endocarditis con cultivo negativo	Fiebre Q
	Osteomielitis	Fiebre por mordedura de rata
	Tuberculosis	Leptospirosis
	Fiebre tifoidea	Borreliosis
	Enfermedad por arañazo de gato	Erliquiosis
		Tifus de la maleza y murino
		Melioidosis
		Linfogranuloma venéreo
		Enfermedad de Whipple
	Virus	*Virus*
	Virus de Epstein-Barr	Parvovirus B19

	Citomegalovirus Virus de la inmunodeficiencia humana	Fiebre de chikungunya
		Hongos Coccidioidomicosis Histoplasmosis Parásitos Malaria Babesiosis Toxoplasmosis Triquinosis Leishmaniosis visceral
Trastornos neoplásicos	Linfoma Leucemia Síndrome mielodisplásico Carcinoma de células renales Carcinoma hepatocelular Metástasis hepáticas Carcinoma pancreático	Mixoma auricular Tumores del sistema nervioso central Mieloma múltiple Linfohistiocitosis hemofagocítica Carcinoma de colon
Trastornos reumáticos	Arteritis temporal Polimialgia reumática Enfermedad de Still del adulto Panarteritis nudosa Lupus eritematoso sistémico Artritis reumatoide	Granulomatosis de Wegener Arteritis de Takayasu Enfermedad de Behçet Vasculitis crioglobulinémica Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto Gota/seudogota poliarticular

Otros trastornos diversos	Fiebre por fármacos Hematoma Hepatitis alcohólica Enfermedad de Crohn Sarcoidosis Tiroiditis subaguda	Enfermedad tromboembólica Síndromes febriles periódicos Síndrome de Sweet Síndrome de Schnitzler (con urticaria) Disfunción hipotalámica Hipertiroidismo Feocromocitoma Insuficiencia suprarrenal Fiebre simulada

Adaptado de Cunha BA. Fever of unknown origin: clinical overview of classic and current concepts. *Infect Dis Clin N Am*. 2007;21:867-915.

- La **enfermedad por arañazo de gato** (por *Bartonella henselae*) ha de sospecharse en pacientes con fiebre, linfadenopatía y antecedentes recientes de mordedura o arañazo de gato.
- La **fiebre Q** (por *Coxiella burnetii*) se puede manifestar como afección de tipo gripal después de mantener contacto estrecho con ganado vacuno, ovejas o cabras, así como por consumir productos lácteos contaminados.
- La **brucelosis** se caracteriza por fiebre ondulante, sudoración y artralgias migratorias. Se ha asociado a consumo de leche no pasteurizada o queso de cabra.

Infecciones víricas

- El **virus de Epstein-Barr** y el **citomegalovirus (CMV**) se presentan con fiebre, fatiga, linfadenopatía y transaminitis. La leucopenia y los linfocitos observados en el frotis periférico ayudan a precisar el diagnóstico.
- El **virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)**/síndrome de inmunodeficiencia adquirida **(sida)** y las infecciones oportunistas asociadas (p. ej., por micobacterias, CMV) y las neoplasias se pueden manifestar en forma de FOD en ausencia de tratamiento antirretrovírico y de una adecuada profilaxis antibiótica.

Infecciones fúngicas

- Las micosis endémicas, como la **histoplasmosis** y la **coccidioidomicosis** se han de considerar en pacientes que refieren que han viajado o residido en áreas geográficas tradicionalmente asociadas a estos hongos.
- La histoplasmosis y la tuberculosis diseminadas mantienen numerosas similitudes.

Infecciones parasitarias

- En pacientes con inmunodepresión, la **toxoplasmosis** se puede presentar con fiebre, linfadenopatía y mialgias, en un contexto de ingestión de carne cruda o poco cocinada o de exposición a arena higiénica para gatos. En ocasiones, en el frotis periférico se encuentran linfocitos atípicos.
- La **leishmaniosis visceral** (kala-azar) que afecta a hígado, bazo y médula ósea se presenta en ocasiones con FOD acompañada de pérdida de peso, malestar general, hepatoesplenomegalia, anemia y pruebas de función hepática elevadas tras viajar a una región endémica.

Neoplasias

- El **linfoma,** sobre todo el linfoma no hodgkiniano, continúa siendo la etiología neoplásica más frecuente de FOD. La fiebre, los sudores nocturnos, la pérdida de peso y la linfadenopatía justifican una ulterior evaluación con técnicas de imagen y biopsia de ganglios linfáticos.
- Las **leucemias** y los **síndromes mielodisplásicos** se pueden identificar en frotis periféricos, aunque, en última instancia, requieren una biopsia de médula ósea que confirme el diagnóstico.
- El **carcinoma de células renales** se suele presentar con fiebre y hematuria. Asimismo, con frecuencia, el **carcinoma hepatocelular** y el **cáncer de hígado metastásico** se presentan con FOD.
- El **mixoma auricular** debe considerarse en pacientes con fiebre, pérdida de peso, soplo cardíaco y hemocultivos negativos.

Trastornos del tejido conjuntivo

- En adultos jóvenes y de mediana edad, la **enfermedad de Still del adulto** («artritis reumatoide juvenil») se caracteriza por fiebre > 39 °C, artritis y exantema de color rosasalmón evanescente. El diagnóstico es indicado por linfadenopatía y esplenomegalia, junto con leucocitosis y valores elevados de velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva (CRP), ferritina (> 1 000 ng/ml) y enzimas hepáticas.
- En pacientes de más de 50 años, la **arteritis temporal** puede presentarse con una constelación de fiebre, cefalea, claudicación mandibular y repentina pérdida de visión. El dolor a la palpación de la arteria temporal o la disminución del pulso sobre ella, junto con una VSG > 50 mm/h, hacen necesaria una biopsia de la arteria temporal.
- La **polimialgia reumática** se presenta con dolor sordo bilateral y rigidez matutina de cuello, torso, hombros y cintura pélvica, con una VSG > 40 mm/h.

Otros trastornos

- La **fiebre por fármacos** puede ser producida por numerosos medicamentos. Entre los más comunes se cuentan antimicrobianos (p. ej., sulfamidas, penicilinas,

cefalosporinas, vancomicina, nitrofurantoína), anticonvulsivos (p. ej., fenitoína, carbamazepina, barbitúricos), antihistamínicos bloqueantes de los receptores H1 y H2, antihipertensivos (p. ej., hidralazina, metildopa) y antiarrítmicos (p. ej., quinidina, procainamida). El exantema y la eosinofilia pueden estar presentes o no.

- La **fiebre simulada** es un trastorno psiquiátrico. La manipulación de los termómetros puede dar lugar a lecturas erróneas, en tanto que la administración de inyecciones no estériles en ocasiones es motivo de infecciones contraídas de forma intencionada.
- Los **síndromes febriles periódicos** (p. ej., poliserositis familiar recurrente, síndrome periódico asociado a factor de necrosis tumoral 1, síndrome de hiperinmunoglobulinemia D) son de naturaleza autoinflamatoria y hereditaria.
- La **sarcoidosis** se manifiesta con fiebre, sudores nocturnos, pérdida de peso, fatiga y linfadenopatía, y puede confundirse con otras enfermedades granulomatosas, sobre todo con la tuberculosis y la histoplasmosis.
- La **hepatitis alcohólica** se caracteriza por febrícula, ictericia, hepatoesplenomegalia y pruebas de función hepática anómalas, con una relación de aspartato aminotransferasa: alanina aminotransferasa de 2:1.
- La **enfermedad de Crohn** se presenta a menudo con fiebre, pérdida de peso, dolor abdominal y diarrea, con o sin hemorragia digestiva.
- Trastornos endocrinos, como el **hipertiroidismo,** el **feocromocitoma** y la **insuficiencia suprarrenal,** afloran en ocasiones como FOD.
- La fiebre no explicada es a veces el único signo de presentación de la **trombosis venosa profunda** o de la **embolia pulmonar.**

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

La anamnesis y la exploración física completas han de centrarse en la evaluación diagnóstica de la FOD, evitando someter al paciente a pruebas y técnicas innecesarias.

Anamnesis

- Establezca la cronología de todos y cada uno de los síntomas.
- Tipifique todas las infecciones y enfermedades malignas anteriores y el tratamiento médico. Se deben identificar todas las intervenciones quirúrgicas y complicaciones postoperatorias, así como todos los materiales extraños y dispositivos protésicos.
- Revise todos los actuales medicamentos con y sin receta que toma el paciente.
- Realice un análisis completo de los antecedentes sociales, que incluya los aspectos ambientales, ocupacionales, recreativos, sexuales, dietéticos y de exposiciones a animales o durante viajes.
- En los antecedentes familiares es necesario identificar las posibles neoplasias malignas y trastornos inflamatorios hereditarios, así como cualquier sintomatología frecuente o

infecciones previas en familiares.

Exploración física

- **Verifique la presencia de fiebre.** La comparación de las temperaturas tomadas en diferentes localizaciones (oral, rectal, orina de micción) ayuda a detectar la posible fiebre simulada.
- La mayoría de los casos de fiebre experimentan un pico a primera o última hora de la tarde. Los patrones febriles anómalos son de utilidad en determinados casos, teniendo en cuenta siempre que los fármacos antipiréticos o los dispositivos de enfriamiento corporal no hayan alterado la periodicidad de la fiebre.
  - Picos de fiebre matutinos: fiebre tifoidea, tuberculosis, panarteritis nudosa.
  - Fiebre cotidiana doble (dos picos de temperatura en 24 h): tuberculosis diseminada (miliar), leishmaniosis visceral o enfermedad de Still del adulto.
  - Bradicardia relativa: malaria, fiebre tifoidea, fiebre por fármacos, trastorno del sistema nervioso central. Preste atención a no confundir medicamentos (p. ej., β-bloqueantes, antagonistas del calcio).
- Inspeccione los ojos (incluidos los fondos). Palpe los senos paranasales y las arterias temporales. Examine la orofaringe para detectar úlceras, candidiasis orofaríngea y evidencia de infección dental. Identifique la posible tiromegalia.
- Un soplo cardíaco de nueva aparición puede ser indicativo de endocarditis bacteriana, endocarditis caquéctica (p. ej., por lupus eritematoso sistémico) o mixoma auricular.
- Se han de percibir la hepatomegalia, la esplenomegalia y cualquier posible masa abdominal. Es necesario realizar una exploración genitourinaria y rectal en busca de lesiones ulcerosas y signos de absceso perirrectal.
- Examine minuciosamente la piel, las articulaciones y los ganglios linfáticos principales.
- En ocasiones es necesario repetir la exploración física para identificar hallazgos sutiles o en evolución, ya que la FOD progresa con el tiempo.

Pruebas diagnósticas

Pruebas de laboratorio

- La evaluación básica de laboratorio debe incluir hemograma completo con fórmula leuco

cítica, pruebas de función hepática, análisis de orina y determinación de marcadores inflamatorios inespecíficos, como VSG, CRP y concentración de ferritina. Los valores elevados de VSG (> 100 mm/h) son a veces indicativos de absceso, osteomielitis o endocarditis. Las concentraciones altas de ferritina avalan la posible etiología no infecciosa de la FOD.

- **Deben obtenerse al menos tres hemocultivos mientras el paciente no está tomando antibióticos, preferiblemente durante los episodios febriles y separados por varias horas.**

- En todos los pacientes se han de realizar pruebas de infección por el VIH y sífilis.
- Se recomienda la prueba cutánea con derivado proteínico purificado (PPD). El resultado positivo de la misma es indicativo de infección, aunque **el resultado negativo no permite descartarla.**
- Entre las pruebas de laboratorio adicionales se cuentan las de anticuerpos antinucleares, factor reumatoide y electroforesis de proteínas séricas, si se considera un diagnóstico reumatológico.
- Es necesario solicitar serologías específicas de infección y otras pruebas diagnósticas definitivas, basándose en la prevalencia y el grado de sospecha clínica de la correspondiente enfermedad, con el fin de minimizar el riesgo de obtener resultados falsos positivos.

Diagnóstico por la imagen

- Si se registran síntomas pulmonares, obtenga una radiografía de tórax.
- La tomografía computarizada (TC) de abdomen y pelvis es en ocasiones útil para detectar abscesos, hematoma o linfadenopatía ocultos.
- La ecocardiografía debe reservarse para pacientes con soplo cardíaco en los que se sospeche endocarditis u otra anomalía valvular.
- Los estudios de medicina nuclear (p. ej., gammagrafía con galio, gammagrafía con leucocitos marcados con indio, tomografía por emisión de positrones/TC con fluorodesoxiglucosa) son a veces útiles para la localización de infección, inflamación o neoplasia maligna ocultas.

Técnicas diagnósticas

- Con frecuencia se requiere una biopsia tisular para establecer la etiología de la FOD.
- Todos los tejidos biopsiados se han de remitir para realizar sus correspondientes cultivos (p. ej., bacteriano, micobacteriano, fúngico) y realización de pruebas de sensibilidad, además de proceder a su estudio anatomopatológico.
- La **biopsia hepática** es útil para establecer la causa de la hepatitis granulomatosa, que se puede registrar en la tuberculosis diseminada, la histoplasmosis o la sarcoidosis.
- La **biopsia de ganglios** linfáticos es esencial en el diagnóstico del linfoma, y también ayuda a identificar infecciones granulomatosas diseminadas, la toxoplasmosis y la enfermedad por arañazo de gato.
- La **biopsia de médula ósea** es necesaria para confirmar la leucemia y el síndrome mielo displásico. Debe considerarse especialmente en infecciones asociadas a afectación de la médula ósea (p. ej., tuberculosis e histoplasmosis diseminadas).
- Al disponer de las modernas técnicas de imagen y biopsia guiada, la **laparotomía exploradora** rara vez está indicada. No obstante, en determinadas circunstancias (p. ej., en la tuberculosis peritoneal), la laparotomía es necesaria con el fin de obtener muestras de biopsia adecuadas y de establecer el diagnóstico.

TRATAMIENTO

Tratamiento antimicrobiano

- En ausencia de deterioro clínico o de un estado de inmunodepresión grave (fiebre neutropénica, trasplante de órgano sólido o de células madre hematopoyéticas, sida avanzado, asplenia), los antibióticos empíricos pocas veces están indicados en el tratamiento inicial de la fiebre de origen poco claro. En muchos casos, pueden retrasar el diagnóstico y el tratamiento antimicrobiano óptimo, al establecer un abordaje terapéutico parcial de la infección (p. ej., en la tuberculosis).
- La mayor parte de las infecciones asociadas a FOD clásica son poco dolorosas y subagudas. La atención se ha de centrar en establecer un diagnóstico definitivo.
- La tuberculosis diseminada es una de las pocas excepciones en las que el tratamiento antimicrobiano es razonable si el grado de sospecha es alto. Antes de instaurarlo se han de obtener los pertinentes cultivos para confirmar el diagnóstico.
- Igualmente, la endocarditis con cultivo negativo justifica el tratamiento empírico después de la obtención de cultivos adecuados.

Otras intervenciones

- La suspensión de los medicamentos responsables a menudo induce resolución de la fiebre por fármacos en un plazo de 72 h.
- El oportuno tratamiento con corticoesteroides y la aplicación de otras pautas de inmunodepresión son importantes en los trastornos reumáticos y, en particular, en la arteritis temporal.
- La quimioterapia, la radioterapia y la cirugía pueden ser necesarias, dependiendo del tipo de trastorno neoplásico identificado.

PRONÓSTICO

- El pronóstico es dictado por el diagnóstico oportuno y puntual de las infecciones de riesgo vital, las neoplasias malignas y otras alteraciones diversas.
- Cuanto mayor sea la duración de la FOD sin deterioro clínico progresivo, menor es la probabilidad de que sea de naturaleza infecciosa.
- Si a pesar de abordar una completa evaluación de las infecciones, la neoplasia maligna, los trastornos del tejido conjuntivo y los trastornos de otras causas, no se ha encontrado una etiología clara de la FOD, la mortalidad de pacientes suele ser baja y el pronóstico se considera bueno. La resolución espontánea de la FOD no es infrecuente. Es recomendable el seguimiento a largo plazo para controlar las posibles recidivas de la fiebre.

CONSIDERACIONES ESPECIALES

Además de la forma clásica, también se han descrito casos de FOD en varias poblaciones de pacientes expuestos a riesgo aumentado de complicaciones infecciosas.

Fiebre de origen desconocido asociada a la asistencia sanitaria

- Definida como fiebre > 38,3 °C repetida en varias ocasiones en un paciente hospitalizado, sin infección inicial en el momento del ingreso, y para la que no se ha establecido una causa concreta tras 3 días de investigación y 48 h de incubación de cultivos.
- Entre las causas comunes cabe citar infección relacionada con catéteres, sinusitis, complicaciones postoperatorias, infección por *Clostridium difficile,* enfermedad tromboembólica (trombosis venosa profunda/embolia pulmonar) y fiebre por fármacos (tabla 3-2). En pacientes no intubados se han de considerar también la neumonía asociada a asistencia sanitaria y la neumonía por aspiración.

Inmunodeficiencia y fiebre de origen desconocido

- Definida como fiebre > 38,3 °C repetida en varias ocasiones en un paciente con un recuento de neutrófilos absoluto < 500 células/mm^3 (o una reducción prevista hasta por debajo de ese nivel en las próximas 48 h) y para la que no se ha establecido una causa concreta tras 3 días de investigación y 48 h de incubación de cultivos.

TABLA 3-2 CAUSAS DE FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO ASOCIADA A LA ASISTENCIA SANITARIA	
Factor de riesgo	**Complicación**
Catéter venoso central	Infección del sitio de inserción
	Infección del torrente circulatorio relacionada con catéteres
	Tromboflebitis supurativa
	Endocarditis
Catéter arterial	Infección del sitio de inserción
	Infección del torrente circulatorio relacionada con catéteres
Sonda nasogástrica, nasoendotraqueal, endotraqueal	Sinusitis
Sonda vesical	Infección urinaria
Ventilación mecánica	Neumonía asociada al respirador
Cirugía	Infección del sitio quirúrgico
Exposición a antibióticos reciente	Infección por *Clostridium difficile*

- En la mayoría de los casos se ven implicados infecciones oportunistas, infecciones fúngicas, infecciones asociadas a la asistencia sanitaria y pacientes con fiebre por fármacos (tabla 3-3).
- Las hospitalizaciones repetidas y prolongadas exponen a los pacientes inmunodeficientes a un alto riesgo de colonización e infección por organismos resistentes a múltiples fármacos.
- El tratamiento antimicrobiano empírico se ha de instaurar con rapidez, en virtud de la sospecha de infección grave bacteriana o fúngica.

TABLA 3-3	CAUSAS DE FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO EN PACIENTES INMUNODEFICIENTES
Bacterias	*Staphylococcus aureus*
	Staphylococcus coagulasa-negativo
	Especies de *Streptococcus*
	Especies de *Enterococcus*
	Pseudomonas aeruginosa
	Escherichia coli
	Enterobacteriáceas
	Especies de *Klebsiella*
	Especies de *Nocardia*
	Clostridium difficile
Virus	Virus del herpes humano (VHS, CMV, VEB, VVZ, VHH-6)
	Virus respiratorios (VRS, paragripal, virus de la gripe, rinovirus, metaneumovirus humano)
Hongos	Especies de *Candida*
	Cryptococcus neoformans
Hongos *(cont.)*	Especies de *Aspergillus*
	Especies de *Fusarium*
	Zygomycetes
	Histoplasma capsulatum
	Blastomyces dermatitidis
	Coccidioides immitis
	Pneumocystis jiroveci

CMV, citomegalovirus; VEB, virus de Epstein-Barr; VHH, virus del herpes humano; VHS, virus del herpes simple; VRS, virus respiratorio sincitial; VVZ, virus de la varicela-zóster.

Fiebre de origen desconocido asociada al VIH

- Definida como fiebre > 38,3 °C repetida en varias ocasiones en un paciente con infección por el VIH, que se prolonga durante más de 3 semanas y para la que no se ha establecido una causa concreta tras 3 días de ingreso y 48 h de incubación de cultivos.
- En pacientes con recuentos bajos de linfocitos CD4+, son frecuentes las infecciones oportunistas por *Mycobacterium avium-intracellulare,* CMV, *Pneumocystis jiroveci,*

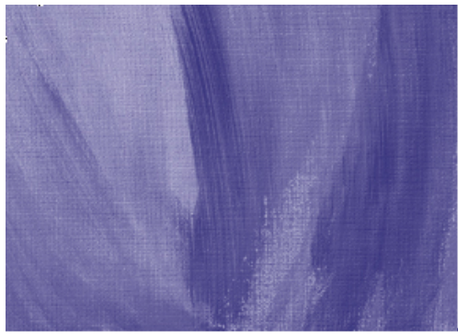
Cryptococcus neoformans y *Toxoplasma gondii,* en particular en ausencia de antimicrobianos profilácticos. La tuberculosis, la infección por *Bartonella* y las micosis endémicas (histoplasmosis, coccidioidomicosis) se mantienen como importantes causas de FOD.

- El síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria que se desarrolla tras el comienzo del tratamiento antirretrovírico puede presentarse como FOD, con reactivación o empeoramiento de las infecciones oportunistas preexistentes.
- Otras causas frecuentes de FOD son los trastornos neoplásicos (linfoma) y la fiebre por fármacos relacionada con los tratamientos antirretrovíricos y antimicrobianos profilácticos (tabla 3-4).

TABLA 3-4 CAUSAS DE FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO ASOCIADA AL VIH

Trastornos infecciosos	*Mycobacterium tuberculosis*
	Mycobacterium avium-intracellulare
	Especies de *Bartonella*
	CMV
	Pneumocystis jiroveci
	Cryptococcus neoformans
	Especies de *Aspergillus*
	Histoplasma capsulatum
	Coccidioides immitis
	Toxoplasma gondii
	Leishmania
	Infección oportunista asociada a SIRI
Trastornos neoplásicos	Linfoma (no hodgkiniano, del sistema nervioso central, de linfocitos B)
	Sarcoma de Kaposi
	Enfermedad de Castleman
Trastornos reumáticos	Lupus eritematoso sistémico
Otros trastornos diversos	Fiebre por fármacos

CMV, citomegalovirus; SIRI, síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.



Bacteriemia e infecciones del aparato cardiovascular

4

Brent W. Wieland y Rachel Presti

BACTERIEMIA Y FUNGEMIA

PRINCIPIOS GENERALES

- La bacteriemia es frecuente en pacientes hospitalizados y la incidencia está aumentando. Posiblemente este hecho se deba al creciente uso de catéteres venosos centrales (CVC) y dispositivos cardíacos implantables y al aumento de la gravedad de las enfermedades de los pacientes hospitalizados.
- La fungemia es la presencia de hongos en la sangre. Muchos de los principios de la bacteriemia y la fungemia son iguales. En términos generales, cuando usemos el término *bacteriemia,* será en referencia a ambas entidades, salvo que se especifique otra cosa.

Definición

- La bacteriemia se define como la presencia de bacterias en el torrente circulatorio. La bacteriemia no es infrecuente, ni siquiera en personas sanas y asintomáticas. Es posible observar una bacteriemia transitoria al cepillarse los dientes, comer o con cortes o excoriaciones menores. Estos episodios de bacteriemia transitoria se suelen eliminar por el sistema inmunitario del huésped. La enfermedad clínica ocurre cuando la bacteriemia supera las defensas inmunitarias del huésped.
- Las posibles causas de bacteriemia son muy diversas. La bacteriemia primaria se debe a una fuente de infección intravascular, como el corazón y un vaso. La bacteriemia prima-ria puede ocurrir también cuando se rompen las barreras normales hacia el torrente circulatorio, como sucede con los catéteres vasculares, o cuando se produce un traumatismo. La bacteriemia secundaria se produce cuando se introduce una infección bacteriana de un tejido no cardiovascular en el aporte vascular. Las infecciones urinarias, respiratorias, digestivas y de la piel y los tejidos blandos pueden condicionar la invasión por parte de los organismos de la circulación. Puede observarse una bacteriemia secundaria espontánea en individuos inmunodeprimidos por la translocación de las bacterias intestinales hacia el torrente circulatorio.

Epidemiología

- La bacteriemia con repercusión clínica afecta principalmente a los pacientes hospitalizados. La bacteriemia se está convirtiendo también en un problema en el entorno ambulatorio por el uso creciente de catéteres intravenosos (i.v.) domiciliarios para la hemodiálisis y la administración de quimioterapia, antibióticos o nutrición parenteral y también por la implantación, más frecuente, de dispositivos cardiovasculares.
- Se debe sospechar una bacteriemia en cualquier paciente febril que tenga implantado un dispositivo vascular o cardíaco, en pacientes neutropénicos o en personas con evidencia de infección bacteriana a distancia. Es fundamental obtener hemocultivos en este tipo de pacientes antes de comenzar el tratamiento antibiótico para diagnosticar e identificar la causa de la bacteriemia.

Etiología

- Muchas bacterias aerobias o anaerobias, gramnegativas o grampositivas, pueden ser causa de bacteriemia. El origen de la infección puede orientar sobre el posible organismo implicado. Se debe prestar atención a la probable fuente de infección desde un punto de vista clínico.
  - Las infecciones urinarias se suelen deber a bacterias aerobias gramnegativas de la familia *Enterobacteriaceae. Escherichia coli* provoca > 50 % de las bacteriemias asociadas a infecciones urinarias.
  - Las bacteriemias de origen respiratorio se suelen deber a *Streptococcus pneumoniae, Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa.*
  - Si la fuente es una infección cutánea o de los tejidos blandos, los organismos más frecuentes serán los de la flora cutánea grampositiva normal, como las especies de *Streptococcus* y *Staphylococcus.*
  - Cuando se sospecha un origen abdominal, la causa más probable será *E. coli* u otras enterobacteriáceas, especies de *Bacteroides,* otros anaerobios o flora mixta.
- Los pacientes neutropénicos tienen un riesgo especial de sufrir infecciones por organismos gramnegativos, como *P. aeruginosa*.
- Los pacientes hospitalizados de forma prolongada tienen riesgo de sufrir bacteriemias por organismos resistentes, como *P. aeruginosa, Acinetobacter baumannii* y *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM).
- Los pacientes tratados con antibióticos también tienen riesgo de sufrir bacteriemias tanto por organismos resistentes como por hongos.
- Los pacientes con una bacteriemia por *Staphylococcus aureus* o por organismos muy resistentes presentan una mortalidad mucho más alta. En estos casos se debe plantear consultar con un especialista en medicina infecciosa.[1]

DIAGNÓSTICO

- En los pacientes con sospecha de infección hematógena se deberían determinar el organismo responsable, la fuente de la infección y la gravedad de la enfermedad.
- Se deberían obtener hemocultivos de dos a tres sitios de venopunción distintos y también de todas las vías permanentes cada 15-30 min. **Si fuera posible, estos cultivos se deberían realizar antes de iniciar el tratamiento con antibióticos.**
- Se debería determinar también la fuente de la infección. Entre las causas frecuentes destacan los CVC (que se analizan de forma detallada en una sección posterior), el aparato genitourinario, la vía respiratoria y el tubo digestivo. Las demás pruebas complementarias, entre otras el análisis de orina,

la radiografía de tórax y los estudios radiológicos abdominales, se deberían decidir en función de la sospecha clínica.

- Resulta especialmente importante determinar el organismo responsable y también la fuente de la bacteriemia, dado que condicionan la elección del tratamiento y la duración del mismo.

TRATAMIENTO

- **El tratamiento definitivo se debe decidir en función de los resultados del cultivo y las pruebas de sensibilidad.** Se debe iniciar con antibióticos parenterales. En algunos casos poco frecuentes, es posible cambiar a antibióticos orales cuando se conozcan el organismo, sus susceptibilidades y el origen de la infección.
- La duración del tratamiento depende del origen de la infección y la gravedad de la enfermedad.
- El tratamiento empírico debe elegirse en función de los organismos causales más probables.
  - Si se considera que el origen de la bacteriemia son la **piel o los tejidos blandos,** el fármaco elegido debe cubrir los organismos grampositivos, incluidos los estreptococos y estafilococos. Si la incidencia de SARM a nivel local es alta, se debería incluir vancomicina en el tratamiento empírico inicial. Si no, el tratamiento inicial puede ser nafcilina, oxacilina, clindamicina o cefalosporinas.
  - Si se cree que el origen es la vía urinaria, el tratamiento debería cubrir los organismos gramnegativos, incluida *E. coli.* El tratamiento empírico podría incorporar una fluoroquinolona o cefalosporina de tercera generación.
  - Si se cree que la fuente es **abdominal,** el tratamiento debería ser eficaz frente a los organismos gramnegativos y anaerobios, en concreto *E. coli* y las especies de *Bacteroides.* El tratamiento empírico debería incluir un carbapenémico, un α-lactámico combinado con un inhibidor de α-lactamasa o una cefalosporina de tercera o cuarta generación combinada con metronidazol.
  - En los **pacientes neutropénicos,** el tratamiento antibiótico inicial debería cubrir los organismos gramnegativos. El fármaco debería cubrir *P. aeruginosa.* El tratamiento empírico debería incluir una cefalosporina antipseudomonas, carbapenémicos, ciprofloxacino o piperacilina-tazobactam. Los pacientes neutropénicos con hipotensión, mucositis, datos de infección cutánea o de la entrada del catéter, colonización conocida por SARM o deterioro clínico deberían recibir también de forma empírica un fármaco eficaz para SARM: vancomicina, linezolid y daptomicina.
  - Los pacientes que **han estado ingresados en el hospital o en otro centro sanitario** deberían recibir tratamiento inicial con antibióticos de amplio espectro, que cubran organismos resistentes, como *P. aeruginosa* y SARM. Las opciones terapéuticas son parecidas a las descritas para pacientes neutropénicos.
  - Los **enfermos críticos** también deberían recibir cobertura con antibióticos de amplio espectro hasta determinar el organismo responsable. Se debe valorar la opción de realizar cobertura antimicótica completa en este grupo de pacientes.
- La **fungemia** es la presencia de hongos en la sangre. Los hongos que con más frecuencia se encuentran en el torrente circulatorio son las especies de *Candida*. La elección del tratamiento antimicótico debería depender de la gravedad de la enfermedad y la prevalencia de especies de *Candida* distintas de *Candida albicans* en la población hospitalaria. La mayor parte de *C. albicans* son sensibles al fluconazol. *Candida glabrata* y *Candida krusei* suelen ser resistentes al fluconazol, por lo que en este caso se prefiere emplear equinocandinas. *Candida parapsilosis* es menos sensible a las equinocandinas, por lo que se prefiere emplear fluconazol.

BACTERIEMIA Y FUNGEMIA ASOCIADAS AL CATÉTER

PRINCIPIOS GENERALES

- En esta sección se analiza de forma específica el tratamiento de las infecciones hematógenas asociadas al catéter (IHAC). Muchos de los principios del diagnóstico y tratamiento son los mismos descritos en la sección anterior. En esta sección nos centraremos en las diferencias con otras causas de bacteriemia.
- La utilización de catéteres venosos centrales es parte necesaria de la asistencia sanitaria de los pacientes ingresados en el hospital, y cada vez se emplean más fuera de los hospi tales.
- Al aumentar el uso de CVC, también lo hace la frecuencia de complicaciones infecciosas, que pueden ir desde infecciones en la piel y tejidos blandos del punto de inserción a bacteriemia, endocarditis, tromboflebitis séptica e infecciones metastásicas, como abscesos pulmonares, osteomielitis y abscesos intracraneales.

Epidemiología

- El riesgo de desarrollar una IHAC depende de varios factores, como el tipo de catéter empleado, su localización, el lugar (pacientes hospitalizados o ambulantes; unidades de cuidados intensivos [UCI] o plantas generales), el tiempo que lleva colocado el catéter, la frecuencia de manipulación del mismo y factores y comorbilidades propios del paciente, como la diabetes o la obesidad.
- Los catéteres i.v. periféricos se asocian a un riesgo de bacteriemia bajo; sin embargo, no es raro que el paciente sufra inflamación o flebitis si se dejan puestos durante mucho tiempo.
- **El mayor riesgo de infección se observa con los CVC no tunelizados temporales y los catéteres de la arteria pulmonar.** El riesgo de infección con CVC depende del lugar en que se emplean. La vena subclavia es la localización preferida y muestra el menor riesgo de infección, seguido de la vena yugular interna. **Los catéteres venosos femorales se asocian a la frecuencia de infección más elevada y se deberían evitar en la medida de lo posible**. Los catéteres que se ponen de urgencia tienen un riesgo aumentado de infectarse y se deberían cambiar una vez estabilizado el paciente.
- Los CVC tunelizados se asocian a un riesgo de infección menor que los no tunelizados. Los catéteres venosos centrales insertados por vía periférica (CCIP) muestran también una frecuencia de infección menor que los CVC no tunelizados.
- Los catéteres venosos implantados totalmente (puertos) muestran el menor riesgo global de infectarse, pero la colocación y retirada de este tipo de catéter venoso implantado exige cirugía.
- En general, los CVC no tunelizados son responsables de aproximadamente un 90 % de todos los casos de IHAC.

Etiología

- Los organismos que con más frecuencia se identifican en las IHAC son los grampositivos de origen cutáneo. Los estafilococos coagulasa-negativos son los más habituales, seguidos de los organismos gramnegativos, *Staphylococcus aureus,* enterococos y *Candida.* Dentro de los organismos gramnegativos, los más frecuentes serán las enterobacteriáceas (*E. coli,* especies de *Klebsiella* y especies de *Enterobacter*) y *P. aeruginosa*.
- Las IHAC por *S. aureus* muestran la máxima mortalidad, que alcanza un 8,2 %.[2] Las IHAC secundarias a estafilococos coagulasa-negativos muestran la menor mortalidad.

- Una hospitalización prolongada, el ingreso en UCI y la administración previa de antibióticos aumentan el riesgo de organismos más resistentes. Se debe sospechar una infección por especies de *Candida* en los pacientes tratados con antibióticos de amplio espectro y en los que reciben preparados ricos en lípidos, como nutrición parenteral y propofol. La colonización de las sondas urinarias y los tubos endotraqueales o de traqueostomía por *Candida* puede predisponer a los pacientes a una fungemia.
- Las bacterias suelen entrar en la sangre tras emigrar desde la piel del lugar donde se ha insertado la vía. Con menos frecuencia, el catéter puede sufrir una siembra hematógena por bacterias u hongos que han penetrado en la sangre en un sitio alejado.

Prevención

- **La mayor parte de las IHAC son prevenibles.** Se debe realizar un abordaje multidisciplinario para tratar de prevenir las infecciones asociadas a catéter.[3-5]
- La colocación del catéter debería realizarse **en condiciones asépticas** con una adecuada higiene manual, guantes estériles, gorro, mascarilla, bata y paño perforado que cubra todo el cuerpo. Se debería limpiar la piel con una solución de clorhexidina al 2 %. El sitio preferido para colocar un CVC no tunelizado es la vena subclavia, seguida de la vena yugular interna.
- **La vena femoral solo se debería emplear para colocar un CVC cuando no existan otras alternativas o en situaciones de emergencia.** Cuando se pone un CVC femoral, se debería retirar lo más pronto posible tras conseguir un acceso venoso alternativo.
- Cuando quepa esperar que el CVC sea necesario durante un período de tiempo prolongado, se debería optar, siempre que resulte posible, por un catéter tunelizado, un CCIP y un catéter totalmente implantado.
- **Los CVC se deberían retirar en cuanto se deje de necesitar el acceso venoso central.** No se suele recomendar realizar un recambio habitual del catéter ni tampoco cambiarlo mediante un alambre guía.

DIAGNÓSTICO

- La forma de presentación más frecuente de las IHAC es **una fiebre de reciente aparición en un paciente con un catéter intravascular.** Cualquier paciente que tenga un dispositivo intravascular y presente fiebre de nueva aparición debe ser evaluado con exploración física y medición de las constantes vitales.
- Se debe valorar el catéter para descartar signos evidentes de infección, como eritema o drenaje purulento, aunque estos signos no suelen aparecer.
- Se deberían descartar también otros orígenes posibles para la fiebre.
- El diagnóstico de IHAC se establece obteniendo **como mínimo dos cultivos, al menos uno en una punción venosa periférica.** El diagnóstico se determina cuando uno o más de los cultivos son positivos para un patógeno asociado a las IHAC sin otra fuente de infección hematógena (p. ej., neumonía e infección urinaria).
- Si en el cultivo se encuentra crecimiento de un contaminante cutáneo habitual (difteroides, especies de *Bacillus,* estafilococos coagulasa-negativos y especies de *Propionibacterium*), se deberían realizar dos o más cultivos en momentos distintos para confirmar el diagnóstico.
- Como sucede siempre, los cultivos se deberían obtener antes de administrar antibióticos siempre que sea posible.

TRATAMIENTO

- El tratamiento antibiótico de los pacientes con una IHAC confirmada se debería adaptar al **patógeno identificado. La cobertura antibiótica empírica debería incluir los organismos causantes más probables.** El fármaco de primera línea para el tratamiento empírico es **vancomicina.** En los pacientes críticos o que tienen comorbilidades, se debe plantear añadir cobertura para organismos gramnegativos o un antimicótico.
- **La retirada del catéter es parte fundamental** del tratamiento de la IHAC. En general se deberían retirar todos los catéteres intravasculares cuando exista evidencia de infección en el lugar de inserción (p. ej., drenaje purulento, eritema, induración y dolor en el punto de inserción). A nivel clínico, en los pacientes inestables en los que se sospeche una IHAC se debería proceder a la retirada del catéter lo más pronto posible.
- Los CVC no tunelizados ni implantados se deberían retirar en todos los casos en que se sospeche una IHAC. Cuando exista esta sospecha diagnóstica, se deberían valorar sitios alternativos para el acceso venoso. Si el paciente sigue necesitando un acceso venoso central, se debería retirar el catéter previo tras obtener un acceso alternativo. Cuando el paciente no precise ya un acceso venoso central, se debería retirar el catéter previo y colocar una vía periférica.
- Cuando el paciente siga presentando fiebre persistente sin un origen evidente, se debería plantear la retirada o sustitución del CVC, aunque los hemocultivos sean negativos o no exista evidencia de infección del lugar de inserción.
- En los casos poco frecuentes de pacientes estables con una IHAC no complicada por estafilococos coagulasa-negativos, el médico podría optar por mantener el catéter si el acceso alternativo resultara difícil. Cuando se opta por mantenerlo, se debería realizar un tratamiento con antibióticos parenterales eficaces durante 10-14 días, a veces acompañado por un tratamiento antibiótico de bloqueo (terapia *lock*).[6,7]
- Si se desea conservar un CVC a largo plazo y el paciente tiene una infección no complicada por un organismo distinto de *S. aureus* o una especie de *Candida,* se podría plantear el uso de tratamiento antibiótico de bloqueo. **No existe consenso sobre el protocolo del mismo, que puede ser distinto entre los centros.** Este tratamiento se debería realizar en general tras consultar con un especialista en enfermedades infecciosas y en colaboración con la farmacia del centro.
- La infección de un CVC a largo plazo (p. ej., un catéter tunelizado o implantado totalmente) representa un reto único a la hora de plantearse su eliminación. La decisión de dejar o retirar el catéter dependerá del organismo responsable, de la indicación para colocar un catéter a largo plazo y de la presencia o no de un lugar alternativo para el acceso vascular.
- Se define la infección complicada de un CVC a largo plazo como la presencia de un absceso o infección del túnel o la existencia de una endocarditis o foco metastásico de infección. Los CVC a largo plazo se deberían retirar en todos los casos de IHAC complicados.
- A continuación se recogen algunos detalles del tratamiento de una infección no complicada de un CVC a largo plazo por organismos específicos:
  - ***S. aureus.*** Los CVC a largo plazo se deberían retirar y después administrar tratamiento eficaz con antibióticos parenterales durante 4-6 semanas. Solo se podrían plantear ciclos de tratamiento más cortos en pacientes que no sean diabéticos o inmunodeprimidos, en los que, tras la retirada del catéter, los hemocultivos se negativicen y la fiebre desaparezca en 72 h sin evidencias de endocarditis en la ecocardiografía transesofágica y en aquellos en los que tampoco existan evidencias de tromboflebitis supurativa u otra infección metastásica. Dadas las elevadas tasas de morbilidad y mortalidad, las infecciones hematógenas por *S. aureus* se deberían tratar en colaboración con un especialista en enfermedades infecciosas.[1] Algunas recomendaciones

sugieren que todos los pacientes con una bacteriemia por *S. aureus* se deberían realizar una ecocardiografía, aunque este aspecto sigue estando sometido a discusión.

- **Bacilos gramnegativos.** Cuando sea posible, se debería retirar el CVC a largo plazo y administrar antibióticos parenterales eficaces durante 7-14 días. Si el acceso vascular resulta difícil y la infección no está complicada, es razonable tratar de controlar el proceso infeccioso administrando durante 10-14 días antibióticos parenterales eficaces, y se debería valorar un tratamiento antibiótico de bloqueo en colaboración con farmacia. Si el paciente sufre una bacteriemia persistente o no experimenta mejoría clínica, se debería retirar el catéter y administrar antibióticos eficaces durante 7-14 días.
- **Especies de *Candida.*** Se debería retirar el CVC a largo plazo lo más pronto posible, tras lo cual se deberían administrar 14 días de tratamiento antimicótico adecuado.
- **Especies de *Enterococcus.*** Se puede mantener el CVC a largo plazo en infecciones no complicadas y tratarlo durante 10-14 días con antibióticos eficaces por vía parenteral. Se puede plantear un tratamiento antibiótico de bloqueo en colaboración con farmacia. En pacientes con una bacteriemia persistente o sin mejoría clínica, se debería retirar el catéter y administrar antibióticos eficaces durante 7-14 días.
- **Estafilococos coagulasa-negativos.** Se puede mantener el CVC a largo plazo si la infección no está complicada. Se debe administrar antibiótico por vía parenteral durante 10-14 días. Se puede plantear el tratamiento antibiótico de bloqueo en colaboración con farmacia. Si la bacteriemia persiste o el paciente no muestra mejoría clínica, se debería retirar el catéter y después administrar antibióticos eficaces durante 7-14 días. La excepción a esta regla es la infección por *Staphylococcus lugdunensis,* que debería ser tratada de forma más agresiva retirando el catéter y realizando pruebas adicionales, igual que se ha descrito para *S. aureus.*

- En la figura 4-1 se resume el tratamiento de las IHAC.[2]

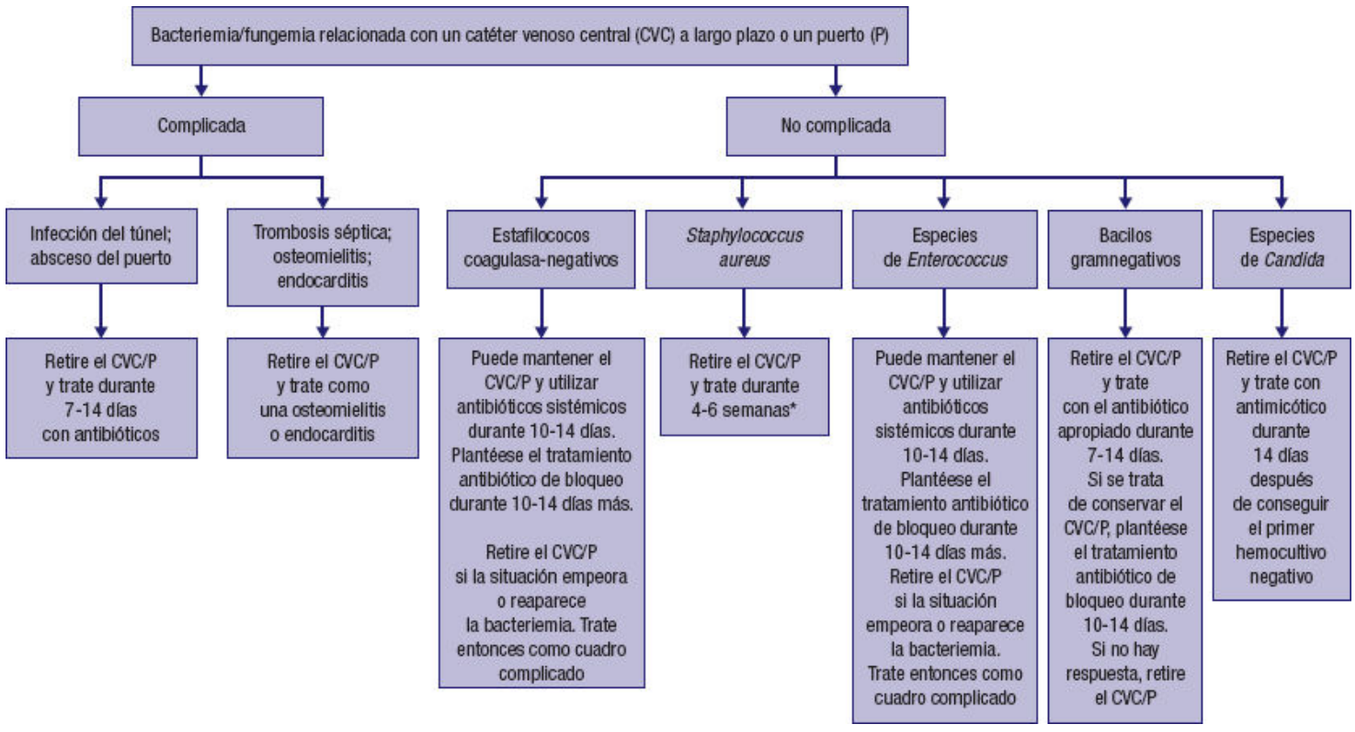


FIGURA 4-1 Tratamiento de la bacteriemia y la fungemia asociadas a un catéter venoso central.

*Se puede valorar un ciclo más corto de antibióticos (≥ 14 días) si se retira el catéter, si la infección no es complicada, si la bacteriemia y la fiebre se resuelven en 72 h, si el paciente no es diabético, neutropénico o inmunodeprimido ni portador de un dispositivo intravascular protésico (p. ej., injerto y marcapasos), si la ecocardiografía transesofágica es negativa y si la ecografía no muestra una tromboflebitis séptica.

Adaptado de Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;49:1-45.

ENDOCARDITIS SOBRE VÁLVULA NATIVA

PRINCIPIOS GENERALES

Definición

- La endocarditis se define como la inflamación de la cubierta interna del corazón y sus válvulas o endocardio. Las infecciones son la causa más frecuente de endocarditis (llamada endocarditis infecciosa [EI]). La infección del endocardio, sobre todo de las válvulas cardíacas, es una enfermedad grave y que puede comprometer la vida del paciente. Puede debutar de forma aguda o subaguda. **Se recomienda consultar con un especialista en enfermedades infecciosas en la mayor parte de los casos de EI posible o confirmada.**
- Los síntomas de una EI aguda debutan a los 3-10 días de presentación. La evolución de una EI aguda puede ser fulminante y los pacientes pueden entrar con rapidez en una situación de enfermedad crítica.
- La EI subaguda resulta más indolente y los síntomas pueden durar semanas o meses. Los síntomas frecuentes de una endocarditis subaguda incluyen fiebre, fatiga y pérdida de peso y los pacientes pueden tener fenómenos embólicos.
- En esta sección se revisa la endocarditis sobre una válvula nativa, aunque en la endocarditis sobre válvula protésica (EVP) se aplican unos principios similares. La EVP se aborda en otra sección distinta.

Epidemiología

Los factores de riesgo para el desarrollo de una EI incluyen una endocarditis previa, la sustitución valvular, las lesiones valvulares (p. ej., esclerosis secundaria al envejecimiento, prolapso de la válvula mitral y antecedentes de fiebre reumática) y la adicción a drogas por vía parenteral (ADVP). Además, cualquier situación que incremente el riesgo de bacteriemia aumentará el riesgo de endocarditis.

Etiología

- **Los organismos que se suelen asociar a la endocarditis sobre válvula nativa son *S. aureus,* especies de *Staphylococcus* (clásicamente *S. viridans*) y especies de *Enterococcus*.**
- Otras causas menos frecuentes de endocarditis sobre válvula nativa incluyen bacilos gramnegativos, organismos HACEK (especies de *Haemophilus [H. aphrophilus, H. parainfluenzae, H. paraphrophilus], Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens* y *Kingella kingae*), estafilococos coagulasa-negativos, hongos, especies de *Bartonella* (*B. henselae* o *B. quintana*), *Tropheryma whippelii,* especies de *Legionella,* especies de *Chlamydia,* especies de *Abiotrophia* (llamadas antes estreptococos deficientes a nivel nutricional) y *Coxiella burnetii.* Cuando no se identifica ningún patógeno, pero se cumplen los criterios diagnósticos, se habla de endocarditis con cultivo negativo.

- Los datos demográficos de los pacientes pueden orientar sobre el posible organismo causal en la EI.
  - Los pacientes con problemas en la dentadura o que se someten a una intervención odontológica suelen sufrir infecciones por *S. viridans.*
  - Los pacientes con vías venosas permanentes tienen más riesgo de endocarditis por estafilococos.
  - Los ADVP pueden sufrir una endocarditis por *Pseudomonas* o por hongos, aunque las especies de *Staphylococcus* siguen siendo más frecuentes.
  - Las infecciones nosocomiales pueden deberse a una serie de organismos gramnegativos o estafilococos, incluidos los SARM.
- **La endocarditis con cultivos negativos** representa aproximadamente un 5 % de todos los casos de endocarditis si se siguen criterios diagnósticos estrictos. **La causa más frecuente de cultivo negativo es la administración de antibióticos antes de extraer los hemocultivos.** La verdadera endocarditis con cultivo negativo representa un reto único y puede exigir estudios diagnósticos adicionales, como serología o pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para buscar organismos como *Bartonella, Coxiella, Legionella* y *T. whippelii.* La secuenciación del gen del ARN ribosómico 16S bacteriano es una técnica prometedora para identificar el organismo responsable cuando se extirpa la válvula y se estudia.

Fisiopatología

- La lesión clásica de la endocarditis es la vegetación valvular. Las vegetaciones están constituidas por fibrina, plaquetas, organismos y células. Suelen formarse en áreas de flujo turbulento de la sangre. Son más habituales en las válvulas que tienen alteraciones congénitas o muestran lesiones por alguna otra causa. Cuando los organismos colonizan una parte del endocardio lesionada, se forma una vegetación que crea una barrera protectora.
- La zona que con más frecuencia se afecta es la superficie ventricular de la válvula mitral, seguida de la válvula aórtica, aunque puede hacerlo en cualquier parte del endocardio. Existe una relación clásica entre la endocarditis de la válvula tricúspide y la ADVP.

Prevención

- La American Heart Association ha publicado unas recomendaciones para la profilaxis antimicrobiana en la prevención de la EI (tabla 4-1).[8]
- En 2007, se produjo una revisión importante de estas recomendaciones a la vista de los datos que mostraban que la profilaxis antimicrobiana previene un número demasiado bajo de casos de EI y que el riesgo de acontecimientos adversos asociados a los antibióticos superaba los beneficios de prevenir la EI.
- Las recomendaciones actualizadas solo recomiendan la profilaxis antibiótica para el subgrupo de pacientes con máximo riesgo de desarrollar una EI.
- Ya no se recomienda administrar profilaxis antibiótica a los pacientes con una válvula aórtica bicúspide, prolapso de la válvula mitral con regurgitación o miocardiopatía hipertrófica.
- No se recomienda profilaxis antibiótica antes de intervenciones con un riesgo bajo de bacteriemia, como las intervenciones digestivas (como la colonoscopia con biopsia), genitourinarias o respiratorias (salvo que se plantee realizar una incisión o biopsia de la mucosa respiratoria) y los partos por vía vaginal o cesárea.
- Se puede plantear la profilaxis antimicrobiana en pacientes de alto riesgo sometidos a intervenciones quirúrgicas en las que es probable la bacteriemia, como la incisión y drenaje de abscesos cutáneos o

la manipulación digestiva en el contexto de una infección activa del colon o una intervención genitourinaria en pacientes con una infección activa en dicha zona.

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

Anamnesis

- Los pacientes con una endocarditis pueden mostrar unos síntomas muy variables.
- **Los síntomas más frecuentes incluyen fiebre, pérdida de peso, malestar, fatiga, sudoración nocturna, lumbalgia, artralgias y evidencia de fenómenos embólicos** (p. ej., exantema, hematuria, abscesos pulmonares e ictus).

TABLA 4-1 PROFILAXIS DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA

I. **Se recomienda la profilaxis de la endocarditis solo en los siguientes procesos cardíacos:** válvulas protésicas; endocarditis previa; malformación cardíaca congénita no reparada, incluidos los conductos o derivaciones paliativos; malformación cardíaca congénita reparada con material protésico durante los primeros 6 meses tras la intervención o cuando existen defectos residuales en el dispositivo protésico o adyacentes a él; valvulopatía cardíaca en receptores de trasplante.

II. Regímenes para las intervenciones odontológicas, bucales o respiratorias (incluidas extracciones de piezas dentarias, intervenciones periodontales o endodoncias, limpieza bucal profesional, broncoscopia con biopsia, broncoscopia rígida, cirugía sobre la mucosa respiratoria y amigdalectomía).

Situación clínica	Fármaco y dosis
Profilaxis convencional	Amoxicilina, 2 g p.o., 1 h antes de la intervención
Incapacidad de tomar nada p.o.	Ampicilina, 2 g i.m. o i.v., o cefazolina o ceftriaxona, 1 g i.m. o i.v., en los 30 min previos a la intervención
Pacientes alérgicos a la penicilina	Clindamicina, 600 mg p.o., o cefalexina, 2 g p.o., o claritromicina o azitromicina, 500 mg p.o., 1 h antes de la intervención
Pacientes alérgicos a penicilina y que no pueden tomar nada p.o.	Clindamicina, 600 mg i.v., o cefazolina o ceftriaxona, 1 g i.v., en los 30 min previos a la intervención

III. **Para las intervenciones digestivas o genitourinarias no es precisa la profilaxis de forma habitual.** Los pacientes de alto riesgo infectados o colonizados por enterococos deberían recibir amoxicilina, ampicilina o vancomicina para erradicar el organismo antes de la manipulación de la vía urinaria.

IV. Se recomienda profilaxis para las intervenciones sobre piel infectada, estructuras cutáneas o tejido musculoesquelético SOLO cuando los pacientes padezcan algunos de los trastornos cardíacos que se resumieron con anterioridad. Se debería emplear una penicilina antiestafilocócica o una cefalosporina.

Adaptado de Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2007;116:1736-1754.

- Según la magnitud de las lesiones valvulares, los pacientes podrían debutar también con síntomas asociados a una insuficiencia cardíaca derecha o izquierda, disnea, síncope o arritmias.

Exploración física

- La exploración física puede mostrar fiebre, datos compatibles con insuficiencia cardíaca o insuficiencia valvular, soplos de nueva aparición, esplenomegalia y evidencia de fenómenos embólicos.
- La exploración neurológica puede ser patológica por una embolia del sistema nervioso central (SNC) o rotura de un aneurisma micótico.
- A nivel cutáneo pueden aparecer petequias, nódulos de Osler (nódulos dolorosos subcutáneos que con frecuencia afectan a los pulpejos de los dedos de manos y pies), lesiones de Janeway (hemorragias indoloras en las palmas, plantas y dedos de manos y pies), hemorragias en astilla (pequeñas hemorragias lineales por debajo de las uñas de los dedos de manos y pies), manchas de Roth (hemorragias retinianas centrales) y hemorragias subconjuntivales.

Criterios diagnósticos

Los criterios que con más frecuencia se emplean son los de Duke (tabla 4-2).[9,10]

Pruebas diagnósticas

Pruebas analíticas

- **La realización de hemocultivos adecuados es fundamental para el diagnóstico de la EI.**
  - Se deberían obtener al menos dos o tres hemocultivos por una venopunción periférica, separados al menos 30 min entre sí. Estos hemocultivos se deberían obtener antes de comenzar el tratamiento antibiótico.
  - En pacientes hemodinámicamente estables, sin datos de enfermedad aguda, no es necesario comenzar de forma urgente el tratamiento antibiótico hasta que se confirme el diagnóstico.
  - Siempre que los antibióticos no se administren antes de obtener las muestras de hemocultivo, con frecuencia será posible establecer el diagnóstico microbiológico exclusivamente con el hemocultivo.
  - Los avances en las técnicas de laboratorio han condicionado que algunos organismos que antes se consideraban de «crecimiento lento» o fastidioso (p. ej., los organismos HACEK) puedan ser actualmente identificados en un cultivo convencional en 5 días.
- Las pruebas serológicas para descartar causas infrecuentes de endocarditis (p. ej., los anticuerpos frente a *Coxiella* o *Bartonella*) solo estarán indicadas en pacientes con cultivos negativos o en aquellos cuyos antecedentes de viajes o exposición sugieran un diagnóstico alternativo (p. ej., endocarditis crónica en pacientes con antecedentes de viajes a Irak, Afganistán u Holanda o exposición a ganado en el caso de *Coxiella,* o la falta de hogar o la exposición a gatos en el de *Bartonella*).
- Los estudios analíticos habituales a menudo resultan inespecíficos. Algunas alteraciones frecuentes son la leucocitosis, el aumento de los marcadores inflamatorios (velocidad de sedimentación globular [VSG] y proteína C reactiva [CRP]), anemia, proteinuria y hematuria. No es rara la insuficiencia renal, que se debe al depósito de inmunocomplejos en los riñones.

Electrocardiografía

Se debería realizar un electrocardiograma siempre que se sospeche una endocarditis. Los hallazgos pueden incluir una alteración de la conducción de reciente aparición (bloqueo de rama, bloqueo auriculoventricular o bloqueo fascicular) en pacientes que tienen invasión del miocardio o un absceso valvular.

Diagnóstico por la imagen

- **El segundo aspecto más importante para el diagnóstico son los estudios de imagen cardíaca. La prueba de referencia dentro de este grupo es la ecocardiografía transesofágica (ETE)**. La ecocardiografía transtorácica (ETT) también tiene un papel para el diagnóstico de la EI. La ETE es más sensible que la ETT (93 y 46 %, respectivamente), pero ambas pruebas son específicas.[11] Ambas permiten valorar la disfunción cardíaca, pero la ETE aporta en general más detalles anatómicos.

TABLA 4-2 CRITERIOS DE DUKE PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA ENDOCARDITIS

Para el diagnóstico **definitivo de endocarditis** se necesitan dos criterios mayores, un criterio mayor y tres menores o los cinco criterios menores

Para el diagnóstico **posible de endocarditis** se necesitan un criterio mayor y otro menor o tres criterios menores

Ausencia de endocarditis: cuando no se cumplen los criterios anteriores, no existen evidencias que confirmen el diagnóstico de EI

Criterios mayores

- Hemocultivos positivos sugestivos de EI:
  - Organismo típico aislado en al menos dos hemocultivos separados: *Streptococcus viridans, Staphylococcus aureus,* organismos HACEK, *Streptococcus bovis* o especies de *Enterococcus* en ausencia de un foco alternativo de infección primaria O
  - Hemocultivos persistentemente positivos: al menos dos cultivos extraídos con 12 h de diferencia o tres hemocultivos de los que el primero y el tercero se obtuvieran al menos con 1 h de diferencia O
  - Un cultivo (o IgG en fase 1 > 1:800) para *Coxiella burnetii*
- Evidencia de afectación endocárdica: ecocardiografía que muestra una masa intracardíaca oscilante sin una explicación alternativa, o absceso, o una dehiscencia parcial de reciente aparición de la válvula protésica, o una insuficiencia valvular de nueva aparición

Criterios menores

- Predisposición a la EI: antecedentes de EI, ADVP, válvula cardíaca protésica o lesión cardíaca que provoque flujo turbulento
- Fiebre confirmada ≥ 38 °C
- Fenómenos vasculares: embolia arterial, infarto pulmonar, aneurisma micótico, hemorragia intracraneal o conjuntival, o lesiones de Janeway
- Fenómenos inmunológicos: nódulos de Osler, manchas de Roth, glomerulonefritis o factor reumatoide positivo
- Hallazgos microbiológicos que no cumplen los criterios mayores

ADVP, adicción a drogas por vía parenteral; EI, endocarditis infecciosa; HACEK, especies de *Haemophilus (H. aphrophilus, H. parainfluenzae, H. paraphrophilus), Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens* y *Kingella kingae.*

- El clínico puede optar, según la impresión clínica, por realizar en primer lugar una ETT. La selección del orden de ambas pruebas depende de factores como la sospecha clínica y los datos demográficos específicos de cada paciente.[12]
  - Cuando existe un índice de sospecha de EI intermedio o alto, la ETE debería ser la prueba de imagen inicial. También debería serlo cuando el hábito corporal del paciente o la existencia de una neumopatía de base pueden interferir con la ETT.
  - Cuando existe un bajo índice de sospecha de EI, la ETT es una prueba inicial razonable. Si en esta situación la ETT es negativa, se deberían buscar diagnósticos alternativos. Cuando, tras una evaluación exhaustiva, no se encuentre otro diagnóstico alternativo o si aumenta la sospecha clínica de EI, se debería solicitar una ETE como prueba definitiva. Además, en pacientes inestables o con alguna otra contraindicación para realizar una ETE o en lugares en los que no resulta sencillo el acceso a esta prueba, la ETT puede considerarse la prueba de primera elección.
- La radiografía de tórax es inespecífica y puede ser normal o mostrar evidencias de insuficiencia cardíaca o presencia de abscesos pulmonares metastásicos.

TRATAMIENTO

Fármacos

- El tratamiento médico adecuado de la endocarditis resulta difícil y **necesita antibióticos a largo plazo.** Las bacterias pueden persistir en las vegetaciones, donde quedan aisladas de las defensas del huésped o pueden formar biopelículas, que son capas de glucocáliz, parecido a un lodo que protege a los organismos de la fagocitosis. Además, cuando los organismos se encuentran dentro de estas biopelículas, pueden entrar en un estado latente de reproducción, lo que reduce la eficacia de los antibióticos.
- **En general son necesarias altas concentraciones séricas de antibióticos** para difundir al interior de las vegetaciones, que son avasculares y están rodeadas por fibrina y otros componentes. Se recomienda administrar dosis altas de antibióticos parenterales eficaces con capacidad bactericida, a veces combinados, durante un período de tiempo prolongado.
- Se debería comenzar el tratamiento con antibióticos empíricos en casos con sospecha de EI aguda **tras** obtener los hemocultivos. En general se debe realizar una cobertura inicial amplia, que incluya *S. aureus* y las cepas resistentes a la meticilina del mismo (SARM). Si la situación clínica sugiere una endocarditis por gramnegativos, la cobertura antibiótica empírica debería ser adecuada, por ejemplo, con una cefalosporina de tercera o cuarta generación. Puede emplearse gentamicina empírica también, aunque en este momento se discute su utilidad y seguridad en muchas situaciones.
- Cuando los pacientes se encuentran estables clínicamente y se sospecha una endocarditis subaguda, no será precisa la administración empírica de antibióticos, sino que se deberá optar por el antibiótico adecuado tras conocer los resultados del hemocultivo.
- La tabla 4-3 recoge el tratamiento antibiótico específico para la EI.[13]
- Cuando el organismo sea un gramnegativo distinto del grupo HACEK, los antibióticos se deberían elegir en función de su susceptibilidad. Se recomienda consultar su identidad (ID).
- La endocarditis micótica debería tratarse inicialmente con un preparado lipídico de amfotericina B. La mortalidad de la endocarditis micótica es elevada y se sugiere una valoración quirúrgica precoz.

Tratamiento quirúrgico

- La EI se puede tratar exclusivamente de forma médica aproximadamente en un 60 % de los casos, mientras que el otro 40 % necesita una cirugía que puede ser una sustitución o una reparación de la válvula.
- La principal indicación de cirugía de sustitución valvular es la insuficiencia cardíaca congestiva secundaria a una disfunción valvular. Estos pacientes, y también aquellos con infecciones agudas o fulminantes, deberían ser valorados por un cirujano cardíaco con experiencia en cirugía valvular.
- Los pacientes con EI micótica o por *Pseudomonas* responden mal al tratamiento médico exclusivo y se recomienda evaluación quirúrgica cardíaca en estos casos.
- En los pacientes con un absceso miocárdico, insuficiencia valvular moderada o grave y aquellos en los que los hemocultivos no se negativizan tras 2-3 días de tratamiento eficaz también se debe valorar la cirugía.

TABLA 4-3 TRATAMIENTO DE LA ENDOCARDITIS SOBRE VÁLVULA NATIVA CAUSADA POR ORGANISMOS ESPECÍFICOS

Organismo	Régimen antibiótico	Duración	Observaciones
Streptococcus viridans			
Penicilina CIM < 0,12 µg/ml	• Penicilina G, 12-18 MU i.v. diarias, o ceftriaxona • Lo anterior **MÁS** gentamicina • Vancomicina si alergia a PCN	• 4 o 2 semanas en total si se combina con gentamicina	
Penicilina CIM 0,12-0,5 µg/ml	• Penicilina G, 4 MU i.v. cada 4 h, o ceftriaxona **MÁS** gentamicina • Vancomicina si alergia a PCN	• 4 semanas en total con 2 semanas de gentamicina	
Penicilina CIM > 0,5 µg/ml	• Ampicilina-sulbactam **MÁS** gentamicina • Vancomicina **MÁS** gentamicina	• 4-6 semanas	
Especies de *Enterococcus* (igual que para la endocarditis sobre válvula protésica)			
Sensible a la penicilina	• Ampicilina **MÁS** gentamicina • Vancomicina	• 4-6 semanas	• Sustituya por estreptomicina, 7 mg/kg cada 12 h, si resistencia de alto nivel a gentamicina
Resistente a la penicilina	• Producción de β-lactamasa: ampicilina-sulbactam **MÁS** gentamicina • Resistencia intrínseca: vancomicina **MÁS** gentamicina	• 6 semanas	
Resistente a la	• Linezolid o daptomicina	• > 8 semanas	• Consulte al

Resistente a la vancomicina y la ampicilina	• Linezolid o daptomicina • Quinupristina/dalfopristina ± doxiciclina	• ≥ 6 semanas	• Consulte al especialista en enfermedades infecciosas
Especies de *Staphylococcus*			
S. aureus sensible a la meticilina y estafilococos coagulasa-negativos	• Oxacilina/nafcilina • ± gentamicina • Vancomicina si alergia a PCN	• 8 semanas	• El uso de gentamicina es discutible y no se debería mantener durante más de 3-5 días • Se deberían seguir los valles de vancomicina con el objetivo de mantener 15-20 µg/ml
S. aureus resistente a la meticilina y estafilococos coagulasa-negativos	• Vancomicina • Daptomicina es una alternativa, pero solo está aprobada para la endocarditis del lado derecho		
Organismos HACEK y EI con cultivo negativo	• Ceftriaxona o ampicilina-sulbactam o ciprofloxacino	• 4 semanas	• HACEK = especies de *Haemophilus, Actinobacillus, Cardiobacterium, Eikenella* y *Kingella*

CIM, concentración inhibidora mínima; EI, endocarditis infecciosa; PCN, penicilina.

Dosificación: ceftriaxona, 2 g i.v. cada 24 h; gentamicina, 1 mg/kg cada 8 h; vancomicina, 15 mg/kg i.v. cada 12 h, para función renal normal; ampicilina-sulbactam, 3 g i.v. cada 6 h; ampicilina, 2 g i.v. cada 4 h; oxacilina/nafcilina, 2 g i.v. cada 4 h; rifampicina, 300 mg p.o. cada 8 h; cefazolina, 2 g i.v. cada 8 h; daptomicina, 6 (mg/kg)/día; linezolid, 600 mg i.v. cada 12 h; ciprofloxacino, 400 mg i.v. cada 12 h.

Se recomienda una audiometría basal y posteriormente semanal en los pacientes tratados con aminoglucósidos durante más de 7 días.

Monitorice las concentraciones de aminoglucósidos y vancomicina. Objetivo: mantener unas concentraciones valle de vancomicina 15-20 µg/ml.

Adaptado de Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation.* 2005;111:e394-e434.

COMPLICACIONES

- Los **aneurismas micóticos** son dilataciones aneurismáticas anormales de las arterias se cundarias a una EI.
  - Se deben a una infección directa de la pared arterial, al depósito de complejos inmunitarios en la pared de los vasos o la oclusión embólica de los *vasa vasorum.*
  - Se desconoce la incidencia de aneurismas micóticos en la EI.
  - Los aneurismas micóticos suelen localizarse en la circulación cerebral, pero pueden encontrarse también en otros territorios vasculares.
  - En general son silentes clínicamente hasta que se rompen. La mortalidad aproximada de un aneurisma micótico del SNC roto es 80 %.[13] No está indicada la detección selectiva rutinaria; sin embargo, si el paciente desarrolla síntomas del SNC, el médico deberá considerar la valoración mediante pruebas de imagen neurológicas y evaluación neuroquirúrgica.
- Los episodios embólicos son complicaciones frecuentes de la endocarditis. Las embolias suelen viajar hacia la circulación cerebral, renal, esplénica, pulmonar, coronaria y sistémica. Esto puede condicionar que se formen abscesos o aparezcan lesiones isquémicas en los tejidos lejanos.
- Las **complicaciones inmunológicas** también son frecuentes en la EI. La EI estimula al sistema inmunitario celular y humoral, lo que puede ser origen de una hipergammaglobulinemia, una esplenomegalia y el depósito de inmunocomplejos en órganos alejados, como los riñones. Pueden aparecer anticuerpos antinucleares y factor reumatoide, que pueden participar en la patogenia de la EI.
- No es rara la **disfunción renal** en la EI, y puede ser secundaria a diversos procesos, como la formación de abscesos, los infartos y la glomerulonefritis.

ENDOCARDITIS SOBRE VÁLVULA PROTÉSICA

PRINCIPIOS GENERALES

- Esta sección está dedicada de forma específica a la endocarditis sobre válvulas protésicas. Muchos de los principios son iguales a los descritos en la endocarditis sobre válvula nativa, aunque los agentes etiológicos y el tratamiento son distintos.
- La EVP suele necesitar con más frecuencia cirugía para curarse. En la EVP se sugiere una consulta quirúrgica precoz con el cirujano cardíaco.

Etiología

- La EVP se puede dividir en forma precoz y tardía, según el tiempo transcurrido desde la colocación de la válvula hasta la infección. No existe consenso sobre el punto que permite distinguir una EVP precoz de otra tardía. Los agentes etiológicos responsables se distribuyen de forma distinta en ambos tipos de enfermedad.
- **La inmensa mayoría de EVP de inicio precoz se deben a *S. aureus* y estafilococos coagulasa-negativos.**
- **En la EVP de inicio tardío predominan los estafilococos, pero otros organismos asociados a la endocarditis sobre válvula nativa muestran una frecuencia creciente.**

Epidemiología

La EVP representa hasta un tercio de todos los casos de EI. La EI es más frecuente en pacientes con válvulas protésicas de tipo mecánico en comparación con los portadores de bioprotésis.[14] Durante el primer año posterior a la implantación, el riesgo oscila entre el 1 y el 3 %. Pasado este primer año, la frecuencia se reduce hasta aproximadamente 0,5 % anual. La contaminación de la válvula puede producirse en el momento de la implantación o desarrollarse más tarde por siembra hematógena.

Fisiopatología

- Las válvulas recién colocadas todavía no están endotelizadas, lo que aumenta el riesgo de que aparezca sobre ellas un trombo estéril de fibrinas y plaquetas. Este trombo permite a las bacterias adherirse, algo que sucede principalmente en la superficie de contacto entre el manguito y el tejido nativo, y con frecuencia en el momento del diagnóstico existirán fugas perivalvulares.
- La formación de una biopelícula desempeña un importante papel en la patogenia de la EVP. Las biopelículas son matrices rodeadas por polisacáridos, que protegen al organismo infeccioso de las defensas del huésped, como la fagocitosis. Además, las biopelículas aportan protección frente a la exposición a los antibióticos. Por último, muchos organismos pueden permanecer latentes dentro de estas biopelículas, y muchos anti-bióticos solo funcionan de forma eficaz cuando los organismos experimentan divisiones celulares.

DIAGNÓSTICO

- El diagnóstico microbiológico de la EVP es el mismo que para la EI sobre válvula nativa. Los médicos deberían mantener un elevado índice de sospecha de EVP en los pacientes con una válvula protésica que presenten fiebre. La extensión al miocardio es más frecuente en la EVP y pueden aparecer con más frecuencia alteraciones del electrocardiograma (ECG).
- Aproximadamente un 50 % de los pacientes con una bacteriemia por *S. aureus* y un 40 % de los pacientes con bacteriemia por estafilococos coagulasa-negativos acaban desarrollando una endocarditis.[14]
- **Se debe realizar una ETE en todos los casos sospechosos de EVP.**
  - La ETT resulta inadecuada para valorar una EVP porque tiene una sensibilidad y una especificidad menores cuando existe una prótesis valvular.
  - La ETE inicial puede ser negativa en las fases iniciales de una EVP o cuando existe un pequeño absceso.
  - Si la ETE inicial fuera negativa, pero la sospecha siguiera siendo alta, se debería repetir la prueba varios días después.

TRATAMIENTO

Fármacos

- Los principios básicos del tratamiento médico de la EVP son parecidos a los descritos para la EI sobre válvula nativa. El tratamiento debería **incluir antibióticos bactericidas parenterales en dosis altas.**
- La antibioticoterapia empírica debería iniciarse una vez obtenidos los hemocultivos en los enfermos agudos o inestables desde una perspectiva clínica. En pacientes estables y con sospecha de

endocarditis subaguda, no es preciso administrar antibióticos hasta conocer los resultados del cultivo.

- La selección de los antibióticos empíricos para la EVP precoz o tardía debería incluir inicialmente vancomicina i.v., 15 mg/kg cada 12 h, **MÁS** rifampicina i.v., 300 mg, o p.o., cada 8 h durante 6 semanas, **MÁS** gentamicina i.v., 1 mg/kg cada 8 h.
- La tabla 4-4 recoge en detalle el tratamiento antibiótico de la EVP según los resultados del cultivo.[13]
- Cuando la causa sean organismos gramnegativos distintos del grupo HACEK, se recomienda emplear una penicilina o una cefalosporina antipseudomonas asociadas a un aminoglucósido. Se recomienda también un análisis de ID.
- La endocarditis micótica se debería tratar inicialmente con amfotericina B. La mortalidad de este proceso es elevada y se sugiere una valoración quirúrgica precoz.
- En los pacientes portadores de válvulas mecánicas anticoagulados a largo plazo con warfarina oral se debería suspender el tratamiento e iniciar heparina i.v. en cuanto se diagnostique una EI, dado que puede ser precisa la cirugía. Además, se deberían suspender todos los antiagregantes. Si el paciente desarrollara síntomas neurológicos, se debería suspender la heparina y descartar una hemorragia intracraneal.

Tratamiento quirúrgico

- Es menos probable que los pacientes con una EVP se curen exclusivamente con antibióticos que los pacientes con una EI sobre una válvula nativa. En los casos con sospecha o diagnóstico de certeza de EVP se debería consultar de forma precoz al cirujano cardíaco.
- Las indicaciones de cirugía valvular en la EVP incluyen la insuficiencia cardíaca congestiva sintomática, la inestabilidad de la válvula protésica, la bacteriemia persistente a pesar de la administración de antibióticos eficaces de forma adecuada, una vegetación > 10 mm, la fiebre persistente a pesar de administrar antibióticos durante 10 días o más o la presencia de una EVP causada por hongos, *Pseudomonas, S. aureus* o la mayor parte de las especies de *Enterococcus.*

TABLA 4-4 TRATAMIENTO DE LA ENDOCARDITIS SOBRE VÁLVULA PROTÉSICA CAUSADA POR ORGANISMOS ESPECÍFICOS

Organismo	Régimen antibiótico	Duración	Observaciones
Streptococcus viridans o *Streptococcus bovis*			
CIM < 0,12 µg/ml	• Penicilina G, 12-18 MU i.v. diarias, o ceftriaxona • Asociada o no a gentamicina • Vancomicina si alergia a PCN	• 6 semanas	• Añadir gentamicina no mejora la frecuencia de curación y se debería emplear con cuidado
CIM ≥ 0,12 µg/ml	• Penicilina G, 4 MU i.v. cada 4 h, o ceftriaxona **MÁS** gentamicina • Vancomicina si alergia a penicilina	• 4 semanas	
Especies de *Enterococcus* (igual que para la endocarditis sobre válvula nativa)			

Sensible a la penicilina	• Ampicilina **MÁS** gentamicina • Vancomicina	• 4-6 semanas	• Cambie por estreptomicina, 7 mg/kg cada 12 h, si resistencia de alto nivel a gentamicina
Resistente a la penicilina	• Producción de β-lactamasa: ampicilina-sulbactam **MÁS** gentamicina • Resistencia intrínseca: vancomicina **MÁS** gentamicina	• 6 semanas	
Resistente a la vancomicina y la ampicilina	• Linezolid o daptomicina • Quinupristina/dalfopristina ± doxiciclina	• ≥ 8 semanas	• Consulte al especialista en enfermedades infecciosas
Especies de *Staphylococcus*			
S. aureus sensible a la meticilina y estafilococos coagulasa-negativos	• Oxacilina/nafcilina **MÁS** rifampicina **MÁS** gentamicina	• ≥ 8 semanas con 2 semanas de gentamicina	
S. aureus resistente a la meticilina y estafilococos coagulasa-negativos	• Vancomicina **MÁS** rifampicina **MÁS** gentamicina		

Organismos HACEK y EI con cultivo negativo	• Ceftriaxona o ampicilina-sulbactam o ciprofloxacino	• 4 semanas	• HACEK = especies de *Haemophilus, Actinobacillus, Cardiobacterium, Eikenella* y *Kingella*

CIM, concentración inhibidora mínima; EI, endocarditis infecciosa; PCN, penicilina.

Dosificación: ceftriaxona, 2 g i.v. cada 24 h; gentamicina, 2 g diarios o 1 mg/kg cada 8 h; vancomicina, 1 g i.v. cada 12 h; ampicilina-sulbactam, 3 g i.v. cada 6 h; ampicilina, 2 g i.v. cada 4 h; oxacilina, 2 g i.v. cada 4 h; rifampicina, 300 mg p.o. cada 8 h; cefazolina, 2 g i.v. cada 8 h; daptomicina, 6 (mg/kg)/día; linezolid, 600 mg i.v. cada 12 h; ciprofloxacino, 400 mg i.v. cada 12 h.

Se recomienda una audiometría basal y posteriormente semanal en los pacientes tratados con aminoglucósidos durante más de 7 días.

Monitorice las concentraciones de aminoglucósidos y vancomicina. Objetivo: mantener unas concentraciones valle de vancomicina próximas a 15 µg/ml.

Adaptado de Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: Endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation.* 2005;111:e394-e434.

- La hemorragia intracerebral es una contraindicación para la cirugía cardíaca, pero la embolia cerebral sin datos de hemorragia no.
- La ETE tiene una importancia clave para valorar por completo la posible disfunción de la válvula protésica.
- Se deberían mantener los antibióticos postoperatorios hasta completar la pauta, empezando en el momento de la cirugía.

INFECCIÓN DE DISPOSITIVOS CARDÍACOS IMPLANTADOS

PRINCIPIOS GENERALES

- Los dispositivos cardíacos implantados que con más frecuencia se asocian a infecciones son los marcapasos permanentes (MPP), los desfibriladores-cardioversores implantados (DCI) y los dispositivos de soporte para el ventrículo izquierdo (DSVI). Cualquier material extraño implantado, como las endoprótesis cardíacas, los parches y los injertos vasculares periféricos, se puede infectar; sin embargo, la frecuencia de infección de estos dispositivos es mucho menor.
- En Estados Unidos cada vez se implantan más dispositivos cardíacos electrofisiológicos (MPP y DCI). Las infecciones de estos dispositivos cardíacos también están aumentando a una velocidad incluso superior a la de implantación.
- Las infecciones de los DSVI pueden ser del lecho quirúrgico, del esternón, de órganos profundos o hematógenas.

Epidemiología

- La frecuencia global de infección de los dispositivos oscila entre el 0,13 y el 19,9 %. La mayor frecuencia se describía en la época de implantación intraabdominal.[15] Actualmente, dicha frecuencia se aproxima más al 1 %.
- Los factores de riesgo para las infecciones de los dispositivos cardíacos incluyen la fiebre en las 24 h siguientes a la implantación de los mismos, la ausencia de antibioticoterapia profiláctica, el uso de marcapasos temporales antes de la colocación del dispositivo permanente, la existencia de un catéter venoso tunelizado, la diabetes mellitus, la insuficiencia renal, los tumores malignos, la falta de experiencia del operador, la infección de dispositivos previos, el uso de más de dos derivaciones y la anticoagulación.
- La frecuencia de implantación de dispositivos electrofisiológicos cardíacos (MPP y DCI) aumentó entre 1990 y 1999 un 42 % en Estados Unidos. La frecuencia de infecciones de estos dispositivos aumentó durante el mismo período un 124 %.[16,17] Posiblemente, el motivo es el cambio demográfico de los pacientes sometidos a la implantación, dado que suelen ser más ancianos y con mayor frecuencia padecen mas comorbilidades.
- La frecuencia descrita de infección del DSVI oscila entre el 13 y el 80 %.[15]

Etiología

- **La inmensa mayoría de las infecciones de MPP y DCI se deben a estafilococos.** Los estafilococos coagulasa-negativos provocan un 42 % de los casos y *S. aureus* un 29 %. Los demás casos se deben a bacilos gramnegativos (9 %), otros cocos grampositivos (4 %), infecciones polimicrobianas (7 %), hongos (2 %) y casos con cultivo negativo (7 %).[18]
- **Los estafilococos producen aproximadamente la mitad de todas las infecciones de DSVI.**
  - **Otros organismos que se encuentran con frecuencia incluyen enterococos, especies de *Enterobacter* y *P. aeruginosa.***
  - Es importante recordar también que no es rara la infección por especies de *Candida.* La colonización por *Candida* es muy frecuente, pero la infección verdadera es más rara.
  - Las infecciones por organismos resistentes son frecuentes en los casos de afectación de DSVI, dado que los pacientes que los reciben suelen ser enfermos crónicos, con ingresos hospitalarios frecuentes, lo que aumenta el riesgo de infecciones nosocomiales.

Fisiopatología

- La patogenia más habitual de las infecciones de MPP y DCI suele ser **la contaminación de los dispositivos por la flora cutánea en el momento de la implantación o manipulación** (como el cambio de generador).
- Otra opción es que los dispositivos cardíacos implantados se infecten de forma secundaria por una **siembra durante una bacteriemia originada en una fuente de infección alejada** (p. ej., infección del catéter vascular, infecciones de la piel y los tejidos blandos, infecciones urinarias, neumonía o infecciones intraabdominales).
- La **formación de una biopelícula** tiene un papel clave en la patogenia de las infecciones de dispositivos cardíacos. Las biopelículas son matrices rodeadas de polisacáridos, que protegen a los organismos infectantes de las defensas del huésped, como la fagocitosis. Las biopelículas protegen también a los organismos de la exposición a antibióticos. Por último, muchos organismos de las biopelículas pueden quedar latentes y muchos antibióticos solo funcionan de forma eficaz si las células se dividen.

- Los DSVI son controlados por una bomba, que puede ser extracorpórea o implantarse en el abdomen. Todos los DSVI tienen una cánula o una vía, que se localiza a nivel transcutáneo. Por este motivo, **el riesgo de infección de los DSVI es muy elevado.**

Prevención

- La mejor forma de prevenir la infección de los dispositivos cardiovasculares es **realizar una técnica aséptica meticulosa durante su implantación.** La piel se debería preparar con clorhexidina al 2 %.
- La **profilaxis antibiótica** con un fármaco antiestafilocócico adecuado deberá administrarse entre 30 y 60 min antes de la cirugía. Se deberá plantear la cobertura de los SARM en los pacientes con colonización por SARM conocida o en áreas con altas tasas de SARM.
- No se recomienda profilaxis antibiótica antes de intervenciones odontológicas o médicas de otro tipo en los pacientes con dispositivos cardíacos implantados.

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

- La presentación puede variar en función de la parte del dispositivo que se infecte y el organismo responsable de la infección.
- La forma más frecuente de presentación es una infección local en el lugar de implantación de un MPP o DCI. La infección local puede manifestarse como una celulitis alrededor del bolsillo, formación de abscesos, dehiscencia de la herida quirúrgica, formación de un seno, migración del dispositivo o erosión a través de la piel.
- Los pacientes también pueden debutar con una bacteriemia oculta sin datos de infección en el lugar de inserción.
- La presentación final serán síntomas de endocarditis. Los síntomas de endocarditis asociada a un dispositivo son parecidos a los encontrados en los demás tipos de endocarditis. Es rara la embolia séptica sistémica, pero la embolia pulmonar es frecuente, porque los dispositivos cardíacos implantados se localizan en el lado derecho.
- Los pacientes con infecciones de dispositivos cardíacos secundarias a *S. aureus* suelen debutar de forma más aguda que los que presentan un cuadro debido a estafilococos coagulasa-negativos.
- En presencia de una inflamación evidente en el lugar de implantación del dispositivo, el diagnóstico se establecerá con facilidad.
- Se deberían obtener como mínimo dos hemocultivos antes de comenzar los antibióticos.
- Si se observara drenaje en el lecho, se debería obtener material con una torunda y remitirlo para cultivo. Si existiera una bolsa de líquido por encima del dispositivo, se podría aspirar para cultivo, aunque esta maniobra no se realiza de forma rutinaria en otro caso.
- Los demás datos analíticos son inespecíficos y pueden incluir leucocitosis, anemia o aumento de los marcadores inflamatorios.
- **En los pacientes con un DCI o un MPP y una bacteriemia oculta se debería descartar una posible infección del dispositivo cardíaco, aunque no se observe inflamación en el lugar de inserción.**
  - Hasta la mitad de los pacientes con una bacteriemia por *S. aureus* sin evidencia de inflamación en el lugar de inserción tienen afectación del dispositivo.[19]

- Se debe evaluar la afectación del lugar de implantación mediante ecografía y buscar acumulaciones líquidas. Si existe líquido, se podría aspirar para cultivo, aunque esta maniobra se asocia a riesgo de introducir una infección en una acumulación de líquido estéril. La formación de una acumulación de líquido estéril sería rara cuando haya pasado más de 1 mes desde la implantación.
- La gammagrafía con leucocitos marcados con indio o con galio ayuda a diferenciar una acumulación de líquido inflamatoria de otra no inflamatoria.

- Se pueden emplear los **criterios de Duke** para diagnosticar la endocarditis asociada a los dispositivos cardíacos implantados (v. tabla 4-2).[9,10] La ecocardiografía juega un papel esencial para el diagnóstico de la endocarditis asociada a dispositivos. La ETT es poco sensible para este proceso y se debería emplear la ETE. La ETT aislada no permite descartar de forma eficaz este diagnóstico.
- En los pacientes con una bacteriemia por *S. aureus* o una bacteriemia persistente por otros organismos, sin evidencia de infección en el lugar de inserción del dispositivo (tras una exhaustiva valoración), se debería descartar una afectación de los cables o las válvulas cardíacas, algo que se realiza mediante ETE.
- Las manifestaciones clínicas de la infección de un DSVI suelen ser distintas de las encontradas en otros dispositivos cardíacos implantados.
  - **La forma más frecuente de presentación de las infecciones de un DSVI es la infección del punto de salida de la guía.**[20,21] En el momento de presentación pueden ser ya evidentes la bacteriemia y la sepsis.
  - Con menos frecuencia, los pacientes pueden consultar por una disfunción del DSVI, que se traduce en un deterioro de los síntomas de la insuficiencia cardíaca y que se explica por la alteración mecánica de la luz del dispositivo en relación con la infección.
  - El diagnóstico se establece mediante una exploración física del lugar de entrada percutánea de la guía o la cánula. Se deberían remitir hemocultivos y cultivos de cualquier drenaje o acumulación de líquido obtenida mediante aspiración para confirmación microbiológica.
  - Las gammagrafías de leucocitos marcados con indio permiten determinar la extensión de la infección.

TRATAMIENTO

- La figura 4-2 muestra el tratamiento básico de los dispositivos electrofisiológicos cardíacos implantados.[18]
- **En todos los casos con sospecha o confirmación de infección de un MPP o DCI se debería extraer el dispositivo.**
  - Los ensayos sobre tratamiento conservador con antibióticos solos han obtenido una frecuencia inaceptablemente alta de fracasos.
  - La mejor estrategia combina la extracción completa del dispositivo implantado Y de los cables cardíacos combinada con antibióticos parenterales.
  - Aunque los hemocultivos sean negativos, la mejor estrategia es retirar todo el dispositivo. En un estudio sobre 105 pacientes con infección del dispositivo cardíaco implantado, un 79 % tenía hemocultivos positivos de la porción intravascular de las derivaciones, mientras que solo cinco pacientes tenían una bacteriemia. Se deben remitir a cultivo y estudio de sensibilidad muestras del dispositivo extraído y de los cables cardíacos.
- En algunos casos, puede resultar imposible extraer el dispositivo y los cables cardíacos o puede asociarse a un riesgo de complicaciones demasiado elevado. En estos casos se debería extraer la

mayor cantidad posible del mismo. Si no fuera posible extraer el dispositivo en absoluto, se podría plantear una supresión indefinida con antibióticos orales, tras completar un ciclo completo de antibioticoterapia i.v.

- Los pacientes con bacteriemia sin evidencia de inflamación del bolsillo del dispositivo ni de afectación de los cables cardíacos o las válvulas en la ETE pueden ser tratados en general con antibióticos exclusivamente conservando el dispositivo implantado.
- **La selección del antibiótico se realiza según los resultados de los datos del cultivo y las pruebas de sensibilidad.** Los antibióticos empíricos deben cubrir los organismos causales más probables. **En la mayor parte de los casos la vancomicina es el fármaco de elección.**
- **La extracción de los DSVI es muy complicada, cara y con frecuencia resulta incluso imposible,** en comparación con la de otros dispositivos cardíacos implantados.
  - Se debe realizar un desbridamiento local de los abscesos, si se puede.

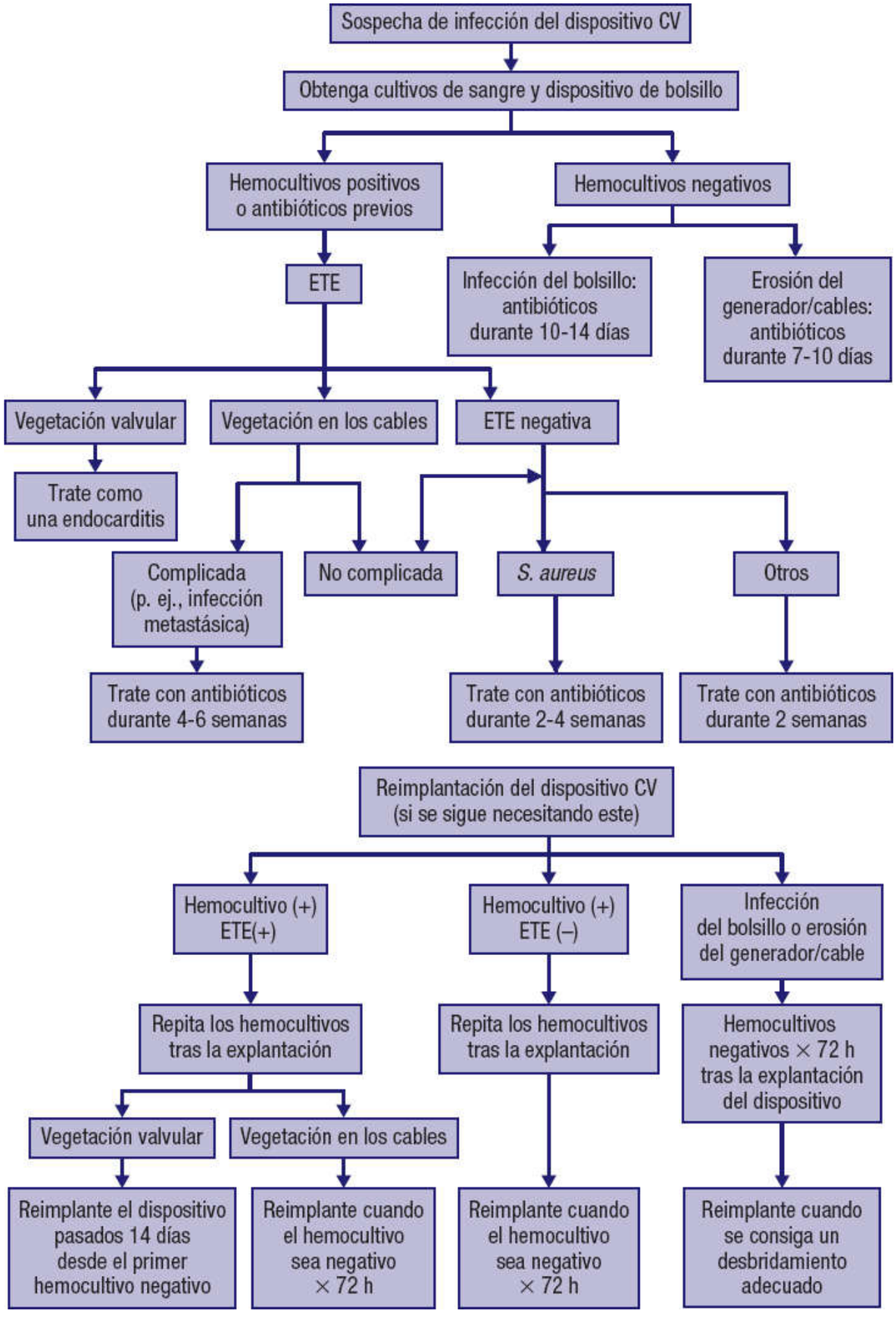

Sospecha de infección del dispositivo CV
Obtenga cultivos de sangre y dispositivo de bolsillo
Hemocultivos positivos o antibióticos previos
Hemocultivos negativos
ETE
Infección del bolsillo: antibióticos durante 10-14 días
Erosión del generador/cables: antibióticos durante 7-10 días
Vegetación valvular
Vegetación en los cables
ETE negativa
Trate como una endocarditis
Complicada (p. ej., infección metastásica)
No complicada
S. aureus
Otros
Trate con antibióticos durante 4-6 semanas
Trate con antibióticos durante 2-4 semanas
Trate con antibióticos durante 2 semanas
Reimplantación del dispositivo CV (si se sigue necesitando este)
Hemocultivo (+) ETE(+)
Hemocultivo (+) ETE (–)
Infección del bolsillo o erosión del generador/cable
Repita los hemocultivos tras la explantación
Repita los hemocultivos tras la explantación
Hemocultivos negativos × 72 h tras la explantación del dispositivo
Vegetación valvular
Vegetación en los cables
Reimplante el dispositivo pasados 14 días desde el primer hemocultivo negativo
Reimplante cuando el hemocultivo sea negativo × 72 h
Reimplante cuando el hemocultivo sea negativo × 72 h
Reimplante cuando se consiga un desbridamiento adecuado

FIGURA 4-2 Tratamiento de las infecciones de dispositivos cardiovasculares implantados.

Este algoritmo se aplica a pacientes que se han sometido a la explantación completa del dispositivo. La duración de los antibióticos se mide desde el momento de extracción del dispositivo.

CV, cardiovascular; ETE, ecocardiografía transesofágica.

Adaptado de Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH, et al. Management and outcome of permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infections. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:1851-1859.

- Las infecciones de los DSVI con afectación hematógena deberían ser tratadas inicialmente con antibióticos parenterales. Se ha conseguido suprimir con éxito una infección sintomática con antibióticos parenterales seguidos con una supresión a largo plazo con antibióticos orales. La supresión antibiótica se debería mantener hasta que se retire el dispositivo en el momento del trasplante o durante toda la vida del paciente cuando el DSVI sea un «tratamiento de destino permanente».
- En algunos pacientes con una infección devastadora del DSVI acaba siendo precisa su extracción para obtener buenos resultados con el tratamiento.
- La infección de un DSVI no es una contraindicación para el trasplante cardíaco.

MEDIASTINITIS

PRINCIPIOS GENERALES

Definición

- El término mediastinitis alude a una infección de las estructuras del mediastino. Existen formas agudas y crónicas.
- La infección primaria del mediastino es infrecuente, y la mediastinitis aguda se suele deber a la extensión de una infección de otro espacio, un traumatismo o tras una cirugía torácica.
- La mediastinitis crónica o fibrosante se caracteriza por una fibrosis difusa de los tejidos del mediastino.

Epidemiología

- La incidencia de mediastinitis tras una cirugía que exige una esternotomía mediana oscila entre el 0,5 y el 4,4 %.[22]
- La incidencia es más elevada en los pacientes sometidos a un trasplante cardíaco.
- Los factores de riesgo para el desarrollo de una mediastinitis tras la cirugía cardíaca son numerosos e incluyen obesidad, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia renal, tabaquismo, enfermedad vascular periférica, uso de la arteria mamaria interna para la derivación, duración de la intervención, duración de la circulación extracorpórea, necesidad de transfusiones de sangre, duración del ingreso hospitalario preoperatorio y duración del ingreso en la UCI.

Fisiopatología

- Antes de la introducción de la cirugía cardiotorácica, las causas más frecuentes de mediastinitis eran la rotura esofágica y la extensión de una infección originada en la orofaringe. En este momento, **la mayor parte de los casos de mediastinitis se deben a una infección de la herida tras una cirugía cardiotorácica.**

- La mediastinitis secundaria a una **rotura esofágica es actualmente iatrógena** con más frecuencia y se puede relacionar con una técnica endoscópica sobre el esófago, la colocación de una sonda nasogástrica, las endoprótesis esofágicas, la dilatación esofágica y la intubación endotraqueal. Otras causas de rotura esofágica son: de origen espontáneo (el denominado síndrome de Boerhaave), la deglución de un cuerpo extraño, un trauma-tismo penetrante, un traumatismo cerrado, los vómitos excesivos y la rotura secundaria a una neoplasia.
- La mediastinitis secundaria a **la extensión de una infección en cabeza y cuello** se produce por la diseminación de la misma siguiendo los planos fasciales hasta llegar al mediastino. Las infecciones de cabeza y cuello que pueden ocasionar una mediastinitis incluyen la angina de Ludwig (generalmente causada por una infección del segundo o tercer molar mandibular que se extiende al espacio submandibular y luego se extiende por el espacio parafaríngeo o la vaina carotídea hasta alcanzar el mediastino), las infecciones odontógenas, la amigdalitis, la faringitis, la parotiditis, la epiglotitis y el síndrome de Lemierre (tromboflebitis séptica de la vena yugular interna y de la vena cava superior).
- Es más raro que la mediastinitis suceda tras la infección de otras estructuras torácicas o abdominales. Se ha descrito mediastinitis tras una neumonía, empiema, infección de las estructuras óseas del tórax, pancreatitis y abscesos subfrénicos.
- La mediastinitis fibrosante puede deberse a una infección. No está clara qué parte de la fisiopatología se debe a la infección y cuál se relaciona con una respuesta inflamatoria aberrante. Se puede relacionar también con la radioterapia, la sarcoidosis y la sili cosis.

Etiología

- Los hallazgos bacteriológicos en la mediastinitis dependen de si es postoperatoria o secundaria a la rotura del esófago o la extensión de una infección de cabeza y cuello.
- La mediastinitis postoperatoria se suele deber a la contaminación de la herida quirúrgica por la flora endógena del paciente. Los organismos responsables suelen ser cocos gram-positivos. **El organismo más frecuente en la mediastinitis postoperatoria es *Staphylococcus epidermidis,* seguido de *S. aureus.*** Los organismos gramnegativos y los hongos son causas menos probables.
- La mediastinitis secundaria a una perforación del esófago o la extensión de una infección de cabeza y cuello suele ser polimicrobiana y puede incluir anaerobios, bacilos gramnegativos y flora oral grampositiva. Los organismos habituales incluyen *S. viridans,* especies de *Peptostreptococcus* y especies de *Fusobacterium.*
- **Las infecciones de base más frecuentes en la mediastinitis crónica o fibrosante son *Histoplasma capsulatum* y tuberculosis.** Se han descrito también casos asociados a *Nocardia asteroides,* especies de *Actinomyces, Coccidioides immitis* y *Blastomyces dermatitidis.*

DIAGNÓSTICO

Manifestaciones clínicas

- Los pacientes postoperatorios pueden referir un dolor torácico desproporcionado, que puede ser pleurítico o irradiarse al cuello. Con frecuencia se acompaña de fiebre. Los pacientes pueden referir disnea, disfagia u odinofagia. La inestabilidad de la consolidación de la esternotomía es otro hallazgo frecuente.
- La mediastinitis asociada a una infección de cabeza y cuello se asocia a dolor en la boca, la garganta o el cuello como manifestación más precoz. Estos pacientes pueden presentar también edema facial

o del cuello.

- La exploración física puede mostrar fiebre, taquicardia, crepitantes, edema o eritema del tórax e inestabilidad en la consolidación esternal. El signo de Hamman es un sonido de crujido sincrónico con el ritmo cardíaco debido a la presencia de aire en el mediastino.
- El **síndrome de Lemierre** suele aparecer después de una faringitis bacteriana, aunque se ha descrito también tras otitis, mastoiditis, sinusitis e infecciones dentales.
  - Las bacterias emigran siguiendo los planos tisulares hasta la vaina carotídea.
  - El síndrome se caracteriza por una infección previa seguida de fiebre persistente y embolia pulmonar séptica.
  - Se puede asociar a edema e induración cervical. La fiebre y la bacteriemia persisten a pesar del tratamiento antibiótico adecuado.
  - El diagnóstico se puede confirmar con una TC cervical o con una ecografía que muestra trombosis de la vena yugular.
- Los pacientes pueden consultar también por signos y síntomas de sepsis.
- La radiografía de tórax puede mostrar un ensanchamiento del mediastino o presencia de aire en la parte superior del mismo. Es importante valorar la radiografía lateral, dado que algunos signos no resultan evidentes en las proyecciones frontal o posterior. La radiografía de tórax tiene menos utilidad en la mediastinitis tras una esternotomía, dado que el aire mediastínico puede ser un hallazgo postoperatorio normal.
- La TC puede ser útil para determinar la extensión de la infección o en los casos en que el diagnóstico resulte dudoso. La TC es clave para diagnosticar una infección odontógenas o faríngea. Los hallazgos más frecuentes incluyen acumulaciones de líquido, asociadas o no a la presencia de gas, que se abren camino a lo largo de los planos de tejido blando. El diagnóstico de síndrome de Lemierre se puede confirmar mediante una TC cervical o con una ecografía que muestra la trombosis de la vena yugular.
- La rotura esofágica se puede diagnosticar mediante una esofagografía con contraste hidrosoluble.
- La bacteriemia es frecuente en la mediastinitis causada por *S. aureus* o bacilos gramnegativos. Se deberían pedir hemocultivos en todos los casos sospechosos de mediastinitis, si fuera posible, antes de empezar a administrar antibióticos.
- Los síntomas de una **mediastinitis crónica** van desde tos crónica, disnea, sibilancias y hemoptisis a hipertensión y *cor pulmonale.*
  - Muchos pacientes están asintomáticos.
  - La mediastinitis crónica es la causa no maligna más frecuente de **síndrome de la vena cava superior.**
  - El diagnóstico de mediastinitis crónica se establece mediante el estudio anatomopatológico de una biopsia de tejido.

TRATAMIENTO

Mediastinitis aguda

- **En la mayor parte de los casos de mediastinitis es fundamental combinar el tratamiento médico y quirúrgico.** Una excepción es la microperforación del esófago. Si se diagnostica de forma precoz esta entidad, en algunos casos se podría monitorizar de forma estrecha con aspiración nasofaríngea, nutrición parenteral y administración de antibióticos de amplio espectro.

- La mediastinitis postoperatoria suele necesitar un desbridamiento quirúrgico agresivo con drenaje. Los antibióticos iniciales deberían ser de amplio espectro, con actividad frente a estreptococos y organismos gramnegativos. La selección del antibiótico final dependerá del organismo identificado en los cultivos. La duración viene marcada por la extensión de la infección. **Es frecuente la osteomielitis esternal, de forma que en general está indicado el tratamiento prolongado.**
- La mediastinitis secundaria a la diseminación de una infección de cabeza y cuello se debería tratar con desbridamiento y drenaje quirúrgicos, además de antibióticos. A menudo, la cirugía es un esfuerzo combinado de los cirujanos de cabeza y cuello y cardiotorácicos. Los antibióticos seleccionados deberían ser activos frente a anaerobios orales y organismos gramnegativos. Tradicionalmente, el fármaco de elección era la penicilina G, pero la creciente resistencia a la misma de algunos anaerobios orales hace que en la actualidad se opte más por el tratamiento con un β-lactámico, con inhibidores de la β-lactamasa, carbapenémicos o metronidazol o clindamicina combinados con cobertura frente a gram-negativos. La cobertura de los anaerobios se debería mantener durante todo el tiempo que dure el tratamiento, incluso si no se identifican organismos anaerobios en el cultivo, dada la frecuente dificultad para cultivarlos.

Síndrome de Lemierre

- El síndrome de Lemierre es una tromboflebitis séptica de la vena yugular interna y/o de la vena cava superior. Suele afectar a pacientes jóvenes en la segunda o tercera década de la vida. El organismo más frecuente es *Fusobacterium necrophorum,* aunque se describen casos asociados a especies de *Bacteroides, Peptostreptococcus, S. aureus,* estreptococos y *Bacteroides fragilis.*
- El tratamiento empírico debe cubrir anaerobios orales, y debería incluir una combinación de β-lactámico/β-lactamasa o un carbapenémico. Se debería plantear vancomicina, sobre todo en pacientes que son portadores de un catéter venoso central o han tenido uno recientemente. Los antibióticos se deberían adaptar al organismo responsable.
- Existe mucha controversia sobre la utilidad de la anticoagulación. Algunos autores sugieren emplearla cuando existen evidencias de extensión del trombo.[23]
- Puede estar indicada la cirugía en pacientes que tienen un absceso o en aquellos que no mejoran a pesar del tratamiento antibiótico adecuado.

Mediastinitis crónica

- No existe un tratamiento definitivo o curativo de la mediastinitis fibrosante.
- En general, no están indicados los antibióticos y los antimicóticos y los corticoesteroides, dado que típicamente no existe una infección activa.
- Se pueden colocar endoprótesis en las vías respiratorias mediante broncoscopia y endoprótesis vasculares por vía percutánea.
- En pacientes con síntomas graves puede estar indicada la cirugía para resecar el tejido cicatricial.

FIEBRE REUMÁTICA AGUDA

PRINCIPIOS GENERALES

- La fiebre reumática aguda (FRA) es una secuela no supurativa de la faringitis por estreptococos. La mayor parte de los casos de FRA son autolimitados; sin embargo, puede persistir la lesión de las

válvulas cardíacas y ocasionar secuelas a largo plazo, tales como insuficiencia cardíaca progresiva, estenosis valvular y predisposición a la endocarditis.

- Los pacientes que se recuperan de una FRA muestran predisposición a sufrir futuros episodios de FRA tras posteriores infecciones estreptocócicas.

Epidemiología

- Se ha observado un descenso mantenido de la incidencia de FRA en Estados Unidos y Europa occidental durante los últimos 100 años, posiblemente por el creciente uso de antibióticos para la faringitis estreptocócica y la mejora de las normas generales de higiene.
- La FRA sigue siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad en los países en desarrollo. Se estima que medio millón de personas sufren esta enfermedad al año en todo el mundo. La FRA se asocia al hacinamiento y es más frecuente en las clases socioeconómicas desfavorecidas.
- Se debería plantear el diagnóstico de FRA en personas que viajan a regiones endémicas.
- La FRA suele afectar a niños de 5 a 15 años, aunque puede aparecer en adultos. No es raro que los adultos sufran episodios recidivantes tras una infección estreptocócica aguda.

Etiología

- La FRA es una secuela no supurativa de una faringitis por estreptococos del grupo A. No se sabe que aparezca tras una infección cutánea por estreptococos del mismo grupo, lo que indica que el abundante tejido linfoide de la faringe puede tener un papel en su patogenia.
- No se comprende por completo el mecanismo exacto de la FRA. Se sabe que algunas cepas de estreptococos del grupo A son más reumatógenas que otras. Existen diversas teorías sobre la patogenia de la FRA. La primera es que este cuadro se produce por efectos tóxicos directos de una toxina del estreptococo. La segunda es que se produce por una «enfermedad del suero», con depósito de complejos antígeno-anticuerpo. La tercera, que es la que recibe una mayor atención, es que la FRA es una respuesta auto-inmunitaria generada por **la similitud molecular de los antígenos del estreptococo del grupo A.**

DIAGNÓSTICO

- Los síntomas de la FRA suelen aparecer entre 1 y 5 semanas después de un episodio de faringitis estreptocócica aguda.
- **La poliartritis es el síntoma más frecuente,** que afecta aproximadamente a un 75 % de los casos. Se produce una carditis con repercusión clínica en el 40-50 % de los casos, mientras que otros síntomas, como corea, nódulos subcutáneos y eritema marginado, son menos habituales y se describen en menos del 15 % de los casos.[24]
- La mayor parte de los síntomas de la FRA son autolimitados y se resuelven sin secuelas. La carditis es una excepción a esta norma.
- La carditis puede ocasionar una insuficiencia cardíaca crónica y, en pocas ocasiones, resulta mortal en el episodio agudo.
- La afectación articular va de las artralgias a una verdadera artritis con tumefacción, eritema y dolor intenso. La artritis suele ser migratoria y se afectan fundamental-mente a las articulaciones de las rodillas, tobillos, codos y muñecas; las articulaciones de la mano son las que con menos frecuencia se afectan. Se resuelve típicamente en 4 semanas.

- La corea de Sydenham se caracteriza por movimientos involuntarios rápidos asociados a labilidad emocional.
- Los nódulos subcutáneos son firmes e indoloros y se suelen localizar por encima de las prominencias óseas.
- El eritema marginado es una erupción eritematosa, no pruriginosa e indolora, que suele afectar al tronco o las extremidades proximales. El eritema suele migrar en patrones que se han comparado con anillos de humo y progresan desarrollando un aclaramiento central.
- El diagnóstico de la FRA es clínico y se establece con los **criterios de Jones,** que se dividen en criterios mayores y menores.
  - Los **criterios mayores** son:
    - Carditis
    - Poliartritis
    - Corea de Sydenham
    - Nódulos subcutáneos
    - Eritema marginado
  - Los **criterios menores** son:
    - Artralgias
    - Fiebre
    - Incremento de los reactantes de fase aguda (p. ej., VSG y CRP)
    - Bloqueo cardíaco (prolongación del segmento PR en el electrocardiograma)
  - Para poder diagnosticar esta enfermedad deben existir **evidencias de una infección reciente por estreptococos del grupo A** (cultivo de faringe positivo, prueba rápida para los antígenos estreptocócicos o aumento de antiestreptolisina O), además de **dos criterios mayores o bien uno mayor y dos criterios menores.**

TRATAMIENTO

- El **tratamiento de la FRA es sobre todo de soporte.** No se dispone de tratamientos que prevengan la progresión a la cronicidad. La enfermedad leve a moderada sin carditis se suele tratar exclusivamente con analgésicos. En los pacientes con carditis, sin evidencia de insuficiencia cardíaca, se emplea **ácido acetilsalicílico.** Si existen evidencias de insuficiencia cardíaca, se emplean **corticoesteroides.**
- La corea puede tratarse con fármacos sedantes o antipsicóticos atípicos.
- Si la FRA provoca una insuficiencia cardíaca crónica, se trata de forma convencional, igual que la insuficiencia cardíaca de otras causas.
- Los episodios repetidos de FRA son frecuentes tras el cuadro agudo. En muchas situaciones puede estar indicada la profilaxis frente a posteriores infecciones por estreptococos del grupo A (tabla 4-5).
- La duración de la profilaxis será variable en función de la intensidad del cuadro agudo del paciente y del riesgo de posterior infección por estreptococos del grupo A (v. tabla 4-5).

TABLA 4-5 PREVENCIÓN SECUNDARIA DE LA FIEBRE REUMÁTICA

Fármacos	Dosis	Vía
Penicilina G benzatina	600 000 U para niños < 27 kg, 1,2 millones de U para niños > 27 kg cada 4 semanas	Intramuscular
Penicilina V	250 mg cada 12 h	Oral
Sulfadiazina	0,5 g diarios para niños < 27 kg, 1 g diario para niños > 27 kg	Oral
Macrólidos o azalida	En individuos con alergia a penicilina/sulfamidas, dosis variables	Oral
Indicación	**Duración**	
Fiebre reumática con carditis y cardiopatía residual (valvulopatía persistente)	10 años o hasta los 40 años de edad, optando por la más prolongada; en ocasiones, profilaxis de por vida	
Fiebre reumática con carditis sin cardiopatía residual (ausencia de valvulopatía)	10 años o hasta los 21 años de edad, optando por la más prolongada	
Fiebre reumática sin carditis	5 años o hasta los 21 años de edad, optando por la más prolongada	

Adaptado de Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, et al. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*. 2009;119:1541-1551.

MIOCARDITIS

PRINCIPIOS GENERALES

- La miocarditis se define como la inflamación del miocardio, cuya etiología puede ser infecciosa o no. El espectro de enfermedades va desde casos asintomáticos a casos de muerte súbita. De hecho, la miocarditis es **una causa fundamental de muerte súbita en pacientes menores de 40 años.**
- Se debería valorar el diagnóstico de miocarditis en cualquier paciente que consulta por una insuficiencia cardíaca de reciente aparición o arritmias recientes, sobre todo cuando se asocian a una enfermedad febril aguda o un síndrome respiratorio alto de origen vírico. **Es frecuente que los pacientes no recuerden ningún antecedente infeccioso,** de forma que la ausencia de una enfermedad aguda previa no descarta la miocarditis infecciosa.

- Se ha encontrado miocarditis en el estudio histológico del 10-20 % de casos de miocardiopatía dilatada idiopática.[25]

Etiología

- Se conocen numerosos virus, bacterias, parásitos y hongos responsables de miocarditis. La tabla 4-6 enumera los posibles agentes etiológicos.
- Aunque la mayor parte de los agentes infecciosos pueden producir una miocarditis, los virus son los más frecuentes en Estados Unidos y Europa occidental. Se asume que los virus son la causa de muchos casos de miocarditis idiopática.
- **Los patógenos víricos que con más frecuencia se identifican son miembros de la familia de los enterovirus, sobre todo el virus de Coxsackie B.**
- Las bacterias pueden producir inflamación o infección del miocardio por producción de toxinas o por extensión directa de una endocarditis.
  - *Corynebacterium diphtheriae.* La afectación miocárdica es la causa más frecuente de muerte en los pacientes con difteria. La miocarditis diftérica está mediada por toxinas y no se relaciona con la invasión directa por el organismo.
  - Especies de *Rickettsia.* No es raro encontrar una miocarditis en pacientes con infección por rickettsias.
  - *Borrelia burgdorferi.* Hasta un 10 % de casos de enfermedad de Lyme aguda (causada por *B. burgdorferi*) pueden cursar con afectación miocárdica, sobre todo con trastornos de la conducción.[26] La mayor parte de los casos de miocarditis de Lyme se resuelven por completo.
- En América del Sur, el agente infeccioso que con más frecuencia provoca miocarditis es *Trypanosoma cruzi,* responsable de la **enfermedad de Chagas.**
  - La enfermedad de Chagas es una de las causas más frecuentes de miocardiopatía dilatada en todo el mundo. La insuficiencia cardíaca es la característica principal de la enfermedad de Chagas crónica.
  - Los agentes responsables de la tripanosomiasis africana, *Trypanosoma gambiense* y *Trypanosoma rhodesiense,* pueden causar también insuficiencia cardíaca, aunque es más habitual que afecten el SNC.

DIAGNÓSTICO

- Se necesita un elevado índice de sospecha para establecer el diagnóstico. La anamnesis puede mostrar síntomas de una infección reciente de tipo vírico que afecta a la vía respiratoria alta o el tubo digestivo. Los síntomas de presentación no se pueden diferenciar de los observados en otras causas más frecuentes de insuficiencia cardíaca y pueden incluir disnea de esfuerzo, ortopnea, tos, producción de un esputo espumoso rosado y edema periférico.

TABLA 4-6 CAUSAS INFECCIOSAS DE MIOCARDITIS		
Virus		
Coxsackie A y B	Virus de la gripe A y B	Virus de la coriomeningitis linfocítica
Echovirus	Virus sincitial respiratorio	Virus de Lassa
Enterovirus	Virus de la rabia	Citomegalovirus
Adenovirus	Virus del dengue	Virus de Epstein-Barr
Virus varicela-zóster	Virus de chikungunya	Virus del herpes simple
Poliovirus	Virus de la fiebre amarilla	Hepatitis B y C
Virus de la parotiditis	Fiebre hemorrágica argentina (virus de Junin)	Parvovirus B19
Virus del sarampión	Fiebre hemorrágica boliviana (virus de Machupo)	Virus de la inmunodeficiencia humana
Virus de la rubéola		
Virus de la viruela		
Virus de la *vaccinia*		
Bacterias		
Corynebacterium diphtheriae	*Staphylococcus aureus*	*Chlamydophila pneumoniae*
Clostridium perfringens	*Listeria monocytogenes*	*Rickettsia rickettsii*
Neisseria meningitidis	*Vibrio cholerae*	*Rickettsia prowazekii*
Especies de *Salmonella*	*Mycobacterium tuberculosis*	*Rickettsia tsutsugamushi*
Especies de *Shigella*	*Legionella pneumophila*	*Coxiella burnetii*
Campylobacter jejuni	*Mycoplasma pneumoniae*	Especies de *Ehrlichia*
Brucella	*Chlamydia psittaci*	*Borrelia burgdorferi*
Streptococcus pyogenes		*Tropheryma whippelii*
Hongos		
Especies de *Aspergillus*	*Blastomyces dermatitidis*	*Cryptococcus neoformans*
Especies de *Candida*	*Coccidioides immitis*	*Histoplasma capsulatum*
Parásitos		
Trypanosoma cruzi	*Trypanosoma rhodesiense*	*Toxoplasma gondii*
Trypanosoma gambiense	*Trichinella spiralis*	*Toxocara canis*

- Se debe sospechar una miocarditis infecciosa en pacientes jóvenes y en aquellos sin antecedentes previos ni factores de riesgo de cardiopatía.
- La exploración física puede mostrar signos de insuficiencia cardíaca. El edema periférico, la distensión de la vena yugular, la presencia de crepitantes en la auscultación pulmonar o la aparición de un tercer tono cardíaco pueden ser datos importantes en la exploración.
- El electrocardiograma suele orientar sobre la afectación del miocardio. Entre sus alteraciones destacan los trastornos de la conducción, la taquicardia supraventricular, las arritmias ventriculares,

la ectopia, el bloqueo cardíaco y los cambios isquémicos.

- Pueden aparecer también trastornos analíticos, como elevación de las enzimas cardíacas. Estas enzimas alcanzan valores máximos en las primeras fases de la infección y se pueden normalizar en pocos días. La leucocitosis es un hallazgo inconstante.
- **En general, no se identifica el virus concreto responsable del proceso.** Pueden seguirse los títulos de anticuerpos específicos frente a los agentes infecciosos para demostrar un incremento al cuádruple en los mismos durante la convalecencia. Se puede enviar una muestra de suero para realizar una prueba de PCR frente a los virus, aunque no existen claras evidencias de que realizar estas pruebas aporte beneficios clínicos, salvo en el caso de los virus tratables, como la gripe o el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
- La ecocardiografía es un componente importante del diagnóstico de la miocarditis. Aunque la ecocardiografía no revela la causa de la disfunción del miocardio, puede descartar otras causas de insuficiencia cardíaca, como la miocardiopatía hipertrófica y la enfermedad valvular. En general, la disfunción cardíaca asociada a la miocarditis es difusa y afecta a ambos ventrículos. Es importante realizar ecocardiografías seriadas para monitorizar la resolución o la progresión.
- Se han empleado otras técnicas de imagen, como la RM cardíaca y la gammagrafía con anticuerpos frente a la miosina marcados con indio 111, en los casos en los que la ecocardiografía no permite establecer el diagnóstico.
- La biopsia endomiocárdica es la prueba de referencia para el diagnóstico, aunque no se realiza de forma habitual. Existen una serie de criterios histopatológicos para el diagnóstico de la miocarditis, los criterios de Dallas; sin embargo, se han puesto en duda la sensibilidad y la especificidad de la valoración de una muestra única de miocardio.[27]

TRATAMIENTO

- **La clave del tratamiento de la miocarditis es la asistencia de soporte.**
- Si se identifica el agente responsable de la miocarditis y se dispone de un tratamiento específico, se debería empezar a emplear en cuanto se confirme el diagnóstico. Lamentablemente, existen pocos fármacos antivíricos para las causas más frecuentes de miocarditis infecciosa.
- Puede ser necesario un tratamiento de corta duración con diuréticos, reducción de la poscarga y posiblemente agentes inótropos para controlar la insuficiencia cardíaca.
- No se defiende el uso de la inmunodepresión con glucocorticoides o ciclofosfamida, salvo que se sospeche una etiología autoinmunitaria.
- En general, se deberían evitar los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), dado que en modelos animales se ha demostrado que empeoran el pronóstico.
- Muchos pacientes con una miocarditis vírica se recuperan por completo con tratamiento de soporte exclusivamente.
- La vacunación es un método útil para prevenir la miocarditis infecciosa causada por los agentes frente a los cuales existen vacunas disponibles.

PERICARDITIS

PRINCIPIOS GENERALES

- La pericarditis o inflamación del pericardio se puede clasificar en varios tipos de síndromes clínicos distintos: agudo, recidivante, taponamiento, crónico o constrictivo.
- La mayor parte de las causas infecciosas debutan de forma aguda.
- La pericarditis, como la miocarditis, puede tener una etiología infecciosa o no infecciosa.
- **Existe un frecuente solapamiento entre los síndromes de pericarditis y miocarditis,** y también en muchos de los agentes que pueden provocar una pericarditis infecciosa.

Etiología

- **La etiología de la pericarditis suele ser idiopática o secundaria a una infección vírica.** Muchos casos de pericarditis idiopática posiblemente sean en realidad debidos a una infección vírica no diagnosticada. **Las causas víricas más frecuentes son los enterovirus,** igual que en la miocarditis.
- No existen diferencias clínicas entre la pericarditis idiopática y la vírica.
- La tabla 4-7 resume los patógenos asociados a pericarditis.
- Las causas bacterianas de pericarditis (pericarditis purulenta) se suelen relacionar con la extensión de una infección de cabeza y cuello, mediastinitis o una infección postoperatoria. Las bacterias anaerobias pueden producir una pericarditis por extensión directa tras una rotura esofágica o mediastinitis o pueden colonizar el pericardio tras extenderse por vía hematógena. *Neisseria meningitidis* puede provocar una pericarditis por invasión di-recta o mediante un proceso inmunitario reactivo. La infección pulmonar primaria por *Mycobacterium tuberculosis* puede progresar a una pericarditis constrictiva hasta en un 1 % de los casos.[28]
- Las causas micóticas de pericarditis son poco frecuentes y pueden asociarse a una histoplasmosis, coccidioidomicosis e incluso candidiasis diseminadas. Las pericarditis secundarias a especies de *Aspergillus, Candida* o *Cryptococcus neoformans* solo se encuentran en pacientes con una inmunodepresión grave. El factor de riesgo más frecuente de una pericarditis micótica es el antecedente de cirugía cardiotorácica.
- Las infecciones parasitarias son una causa muy poco frecuente de pericarditis.

DIAGNÓSTICO

- Para establecer el diagnóstico de pericarditis se necesita un elevado índice de sospecha.
- Los síntomas de presentación varían en función del agente responsable.
  - La pericarditis vírica se suele asociar a dolor torácico. El dolor es sobre todo retroesternal y se puede agravar con la respiración, la deglución o el decúbito. El dolor que se alivia al sentarse e inclinarse hacia delante es clásico de la pericarditis. Es frecuente que los síntomas se asocien a fiebre y síntomas respiratorios altos. Cuando existe un derrame pericárdico extenso, los pacientes pueden tener también síntomas de insuficiencia cardíaca.
  - La pericarditis bacteriana se suele asociar a una infección sistémica grave o una infección local con afectación del cuello, la cabeza, el tórax y el mediastino.
  - La pericarditis tuberculosa suele ser insidiosa. El dolor torácico puede ser una característica llamativa o no. Es frecuente encontrar síntomas constitucionales como, entre otros, fiebre, tos, sudoración nocturna y pérdida de peso.
  - Es frecuente el derrame pleural en los pacientes con infección por el VIH, pero suele ser asintomático.
- La exploración física puede mostrar fiebre y taquicardia. El hallazgo clásico de la exploración es un soplo pericárdico por fricción. Este soplo puede ser evanescente y difícil de detectar. Si el derrame

pericárdico es lo bastante grande, pueden aparecer signos de taponamiento cardíaco, incluida distensión de la vena yugular y pulso paradójico superior a 10 mmHg.

- La radiografía de tórax puede ser normal o, cuando exista un derrame superior a 250 ml, se podría encontrar un aumento de tamaño de la silueta cardíaca.
- El ECG es clave para diagnosticar una pericarditis aguda. El hallazgo clásico es la presencia de elevaciones difusas del segmento ST.
- La ecocardiografía resulta útil para determinar el tamaño del derrame, valorar el taponamiento y descartar una disfunción miocárdica o miocarditis de base.
- A menudo resulta difícil identificar el virus responsable de una pericarditis vírica. Los virus se pueden aislar analizando una muestra de exudado faríngeo o de heces. Es posible medir los títulos de anticuerpos en la fase aguda y durante la convalecencia para identificar un aumento al cuádruple de los mismos.

TABLA 4-7 CAUSAS INFECCIOSAS DE PERICARDITIS		
Virus		
Coxsackie A y B	Virus de la viruela	Citomegalovirus
Echovirus	Virus de la *vaccinia*	Virus de Epstein-Barr
Adenovirus	Virus de la gripe A y B	Virus del herpes simple
Virus varicela-zóster	Virus de la coriomeningitis linfocítica	Hepatitis B
Poliovirus	Virus de Lassa	Virus de la inmunodeficiencia humana
Virus de la parotiditis		
Bacterias		
Streptococcus pneumoniae	Pseudomonas	*Nocardia asteroides*
Otras especies de *Streptococcus*	Especies de *Campylobacter*	Especies de *Actinomyces*
Staphylococcus aureus	*Brucella melitensis*	Otras bacterias anaerobias
Neisseria meningitidis	*Listeria monocytogenes*	*Legionella pneumophila*
Neisseria gonorrheae	*Mycobacterium tuberculosis*	*Mycoplasma pneumoniae*
Haemophilus influenzae	Micobacterias no tuberculosas	*Chlamydophila pneumoniae*
Especies de *Salmonella*		*Coxiella burnetii*
Yersinia enterocolitica		*Borrelia burgdorferi*
Francisella tularensis		
Hongos		
Especies de *Aspergillus*	*Blastomyces dermatitidis*	*Cryptococcus neoformans*
Especies de *Candida*	*Coccidioides immitis*	*Histoplasma capsulatum*
Parásitos		
Entamoeba histolytica	*Toxocara canis*	Especies de *Paragonimus*
Toxoplasma gondii	Especies de *Schistosoma*	

- Cuando el derrame tiene un volumen suficiente como para necesitar drenaje, se debería extraer todo el volumen presente de líquido y remitirlo para estudio. Se debería remitir a citología y pedir una muestra de centrifugado para tinción frente a bacilos acidorresistentes. Es infrecuente aislar los virus en el líquido pericárdico, aunque se sospeche con fuerza una causa vírica. La PCR específica para virus puede aumentar, en teoría, el porcentaje de casos de pericarditis en los que se define la etiología. La pericardiocentesis está indicada en pocos casos de pericarditis de origen vírico o idiopático y aporta poco a la rentabilidad diagnóstica.

- No está indicada de forma habitual la valoración del derrame pericárdico obtenido mediante pericardiocentesis o pericardiotomía. En los pacientes con un taponamiento o aquellos en los que el derrame pericárdico persiste durante más de 3 semanas, puede estar indicado el estudio del mismo. Es mejor realizar una pericardiotomía con biopsia que una pericardiocentesis porque el rendimiento diagnóstico es mayor, pero la pericardiotomía no está disponible de forma inmediata en la mayor parte de los casos.
- El taponamiento cardíaco es más frecuente en las causas no infecciosas de derrame pericárdico. Los derrames pericárdicos de origen bacteriano, tuberculoso o micótico tienen más riesgo de ocasionar complicaciones hemodinámicas y necesitar drenaje.

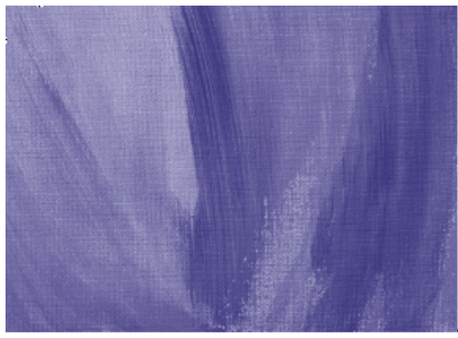
TRATAMIENTO

- El reposo y el tratamiento sintomático con analgésicos representan la base del tratamiento de la **pericarditis vírica e idiopática.**
  - Los **AINE** son útiles para tratar el dolor torácico asociado a una pericarditis. Se deberían evitar los AINE en pacientes con un componente relevante de miocarditis, dado que en los modelos animales parecen empeorar el pronóstico.
  - Se deberían evitar los corticoesteroides igual que en la miocarditis.
  - Se ha demostrado que la administración de 0,6 mg de **colchicina** cada 12 h aporta cierto beneficio en la pericarditis aguda y puede ser útil para la prevención de las recidivas; sin embargo, no se han realizado estudios prospectivos doble ciego.[29] Sin embargo, la colchicina tiene múltiples contraindicaciones y efectos secundarios graves y se debería monitorizar con cuidado.
- La **pericarditis purulenta** se debería diagnosticar de forma agresiva, dado que sin tratamiento causa la muerte en todos los casos.
  - Se debería realizar una pericardiocentesis y administrar **antibióticos** empíricos, para luego cambiar a los antibióticos adecuados tras identificar el agente causal.
  - Se debería avisar a cirugía cardiotorácica para realizar un drenaje urgente, dado que estos derrames se reacumulan con rapidez y deben ser drenados quirúrgicamente.
- La **pericarditis tuberculosa** se debería tratar con el **tratamiento tuberculoestático convencional con cuatro fármacos.**
  - Los derrames se deberían drenar si aparece un taponamiento.
  - La pericarditis tuberculosa representa una excepción a la recomendación recogida antes de evitar los **corticoesteroides,** dado que se ha demostrado que reducen el riesgo de muerte, de reacumulación rápida del derrame y de aparición de una pericarditis constrictiva. Además de tratamiento tuberculoestático, los pacientes deberían recibir 60 mg de prednisona diarios durante 4 semanas, 30 mg diarios durante 4 semanas, 15 mg diarios durante 2 semanas y 5 mg diarios durante 1 semana.[30]

BIBLIOGRAFÍA

1. Honda H, Krauss MJ, Jones JC, et al. The value of infectious diseases consultation in *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Am J Med.* 2010;123:631-637.
2. Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and manage ment of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;49:1-45.
3. Edgeworth J. Intravascular catheter infections. *J Hosp Infect.* 2009;73:323-330.
4. Goede MR, Coopersmith CM. Catheter-related bloodstream infection. *Surg Clin North Am.* 2009;89:463-474, ix.

5. Grady NP, Alexander M, Burns LA, et al. *Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections, 2011.* Bethesda, MD: Centers for Disease Control and Prevention; 2011.
6. Yahav D, Rozen-Zvi B, Gafter-Gvili A, et al. Antimicrobial lock solutions for the prevention of infections associated with intravascular catheters in patients undergoing hemodialysis: systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis.* 2008;47:83-93.
7. Snaterse M, Rüger W, Scholte Op Reimer WJ, Lucas C. Antibiotic-based catheter lock solutions for prevention of catheter-related bloodstream infections: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hosp Infect.* 2010;75:1-11.
8. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation.* 2007;116:1736-1754.
9. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med.* 1994;96:200-209.
10. Fournier PE, Casalta JP, Habib G, et al. Modification of the diagnostic criteria proposed by the Duke Endocarditis Service to permit improved diagnosis of Q fever endocarditis. *Am J Med.* 1996;100:629-633.
11. Bashore TM, Cabell C, Fowler V Jr. Update on infective endocarditis. *Curr Probl Cardiol.* 2006;31:274-352.
12. McDonald JR. Acute infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am.* 2009;23:643-664.
13. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation.* 2005;111:e394-e434.
14. Knoll BM, Baddour LM, Wilson WR. Prosthetic valve endocarditis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, et al., eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 7th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2009:1113-1126.
15. Baddour LM, Bettmann MA, Bolger AF, et al. Nonvalvular cardiovascular device-related infections. *Circulation.* 2003;108:2015-2031.
16. Uslan DZ. Infections of electrophysiologic cardiac devices. *Expert Rev Med Devices.* 2008;5:183-195.
17. Uslan DZ, Baddour LM. Cardiac device infections: getting to the heart of the matter. *Curr Opin Infect Dis.* 2006;19:345-348.
18. Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH, et al. Management and outcome of permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infections. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:1851-1859.
19. Uslan DZ, Dowsley TF, Sohail MR, et al. Cardiovascular implantable electronic device infection in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2010;33:407-413.
20. Zierer A, Melby SJ, Voeller RK, et al. Late-onset driveline infections: the Achilles' heel of prolonged left ventricular assist device support. *Ann Thorac Surg.* 2007;84:515-520.
21. Topkara VK, Kondareddy S, Malik F, et al. Infectious complications in patients with left ventricular assist device: etiology and outcomes in the continuous-flow era. *Ann Thorac Surg.* 2010;90:1270-1277.
22. Van Schooneveld TC, Rupp ME. Mediastinitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, et al., eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 7th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2009:1173-1182.
23. Armstrong AW, Spooner, Sanders JW. Lemierre's syndrome. *Curr Infect Dis Rep.* 2000;2:168-173.
24. Bisno AL. Nonsuppurative poststreptococcal sequelae: rheumatic fever and glomerulonephritis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, et al., eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 7th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2009:2611-2622.
25. Knowlton KU, Savoia MC, Oxman MN. Myocarditis and pericarditis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, et al., eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 7th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2009:1153-1171.
26. Ciesielski CA, Markowitz LE, Horsley R, et al. Lyme disease surveillance in the United States, 1983–1986. *Rev Infect Dis.* 1989;11(suppl 6):S1435-S1441.
27. Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD, et al. Myocarditis. A histopathologic definition and classification. *Am J Cardiovasc Pathol.* 1987;1:3-14.
28. Larrieu AJ, Tylers GF, Williams EH, Derrick JR. Recent experience with tuberculous pericarditis. *Ann Thorac Surg.* 1980;29:464-468.
29. Lotrionte M, Biondi-Zoccai G, Imazio M, et al. International collaborative systematic review of controlled clinical trials on pharmacologic treatments for acute pericarditis and its recurrences. *Am Heart J.* 2010;160:662-670.
30. American Thoracic Society, CDC, Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *MMWR Recomm Rep.* 2003;52(RR-11):1-77.



Infecciones respiratorias

5

Michael J. Durkin, Thomas C. Bailey y Michael A. Lane

FARINGITIS AGUDA

PRINCIPIOS GENERALES

- La faringitis aguda es uno de los síntomas más frecuentes que se encuentran en atención primaria.
- La patogenia incluye mediadores inflamatorios, invasión directa de las células faríngeas e hiperplasia linfoide.

Etiología

- La tabla 5-1 presenta los patógenos responsables de faringitis en pacientes típicos.
- En los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), se debe plantear también la infección por *Candida albicans,* citomegalovirus (CMV) e infecciones de transmisión sexual, como *Neisseria gonorrhoeae* y virus del herpes simple.

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

- Los pacientes debutan típicamente con síntomas de una infección de las vías respiratorias superiores (IVRS), que suele ir precedida por un pródromo de fiebre, malestar general y cefalea.
- Los pacientes pueden presentar exudado amigdalino y adenopatías cervicales anteriores.
- No deben tener ningún signo de infección de las vías respiratorias inferiores, como tos productiva o alteraciones en la auscultación pulmonar.

Criterios diagnósticos

- No existen criterios diagnósticos para la faringitis inespecífica.

- El diagnóstico clínico de la faringitis por estreptococos del grupo A (EGA) se facilita usando los **criterios diagnósticos de Centor** (tabla 5-2).[1-3]
- Estos criterios se deben combinar con las pruebas de determinación rápida de antígenos estreptocócicos para diagnosticar una faringitis por este organismo.

Pruebas diagnósticas

- Los cultivos de faringe son la prueba de referencia para la faringitis por EGA; sin embargo, se tardan días en obtener los resultados.
- Las pruebas rápidas de determinación de antígenos del estreptococo tardan unos minutos y con frecuencia se realizan en la propia consulta, mientras el paciente espera. Las pruebas más recientes tienen una sensibilidad del 90 al 99 %, con una especificidad que oscila entre el 90 y el 99 %.[1] Se deben solicitar estas pruebas rápidas en pacientes con criterios 2-3 de Centor.

TABLA 5-1 CAUSAS DE LA FARINGITIS

Víricas	Bacterias
Adenovirus	Estreptococos β-hemolíticos del grupo A
Rinovirus	*Chlamydia pneumoniae*
Coronavirus	*Mycoplasma pneumoniae*
Virus de la gripe	*Haemophilus influenzae*
Virus paragripal	*Corynebacterium diphtheriae*
Virus sincitial respiratorio	*Treponema pallidum*
Virus del herpes simple	*Neisseria gonorrohoeae*
Virus de Coxsackie	*Mycobacterium tuberculosis*
Virus de la inmunodeficiencia humana	*Arcanobacterium haemolyticum*
Virus de Epstein-Barr	*Yersinia enterocolitica*
Citomegalovirus	*Fusobacterium necrophorum*
Virus del sarampión	*Coxiella burnetii*
Virus de la rubéola	**Otros**
Echovirus	*Candida albicans*
Metaneumovirus humano	Enfermedad de Kawasaki, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Behçet

- Las pruebas serológicas, como la determinación de anticuerpos antiestreptolisina O (ASLO) y antidesoxirribonucleasa B, solo se deben realizar en pacientes con sospecha de fiebre reumática y no de forma habitual ante cualquier caso con sospecha de faringitis por EGA.
- En los pacientes con menos de 2 puntos en los criterios de Centor no se necesitan más pruebas.[1-3]

TABLA 5-2 CRITERIOS DE CENTOR PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA FARINGITIS POR ESTREPTOCOCOS β-HEMOLÍTICOS DEL GRUPO A

Criterios	Puntos
Exudado amigdalino	1
Adenopatías cervicales anteriores dolorosas	1
Antecedentes de fiebre (> 38 °C)	1
Ausencia de tos	1
Edad 3-14 años	1
Edad 15-44 años	0
Edad ≥ 45 años	–1

Puntuación	Acción
0 criterios	Ni pruebas,[a] ni antibióticos
1 criterio	Puede optarse por hacer pruebas
2 o 3 criterios	Realice las pruebas, antibióticos si son positivas
4-5 criterios	Antibióticos empíricos

[a]Cultivo faríngeo o prueba rápida de detección antigénica.

Adaptado de McIsaac WJ, White D, Tannenbaum D, Low DE. A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with sore throat. *CMAJ*. 1998;158:75-83.

TABLA 5-3 REGÍMENES SUGERIDOS PARA ADULTOS EN LA FARINGITIS ESTREPTOCÓCICA

Penicilina V, 500 mg p.o. cada 8 o 12 h durante 10 días

Amoxicilina, 875 mg p.o. cada 12 h o 500 mg p.o. cada 8 h durante 10 días

Cefalexina, 500 mg p.o. cada 12 h durante 10 días

Azitromicina, 500 mg p.o. en una sola dosis y luego 250 mg p.o. diarios durante 4 días (algunas comunidades presentan unos elevados niveles de resistencia)

Clindamicina, 300 mg p.o. cada 8 h durante 10 días

TRATAMIENTO

- La mayor parte de las causas de faringitis no precisan tratamiento.
- Sin embargo, todos los casos de faringitis por EGA deben recibirlo (tabla 5-3) con los siguientes objetivos:
  - Reducir el riesgo de complicaciones, incluidos la fiebre reumática y los abscesos periamigdalinos.
  - Prevenir la transmisión de la faringitis por EGA a otras personas.

- Reducir la duración y gravedad de los síntomas.

COMPLICACIONES

- Existen pocas complicaciones en las faringitis secundarias a la mayoría de las causas que la producen.
- Sin embargo, la faringitis por EGA puede ser origen de:
  - Fiebre reumática aguda (tabla 5-4).
  - Abscesos periamigdalinos y retrofaríngeos.
- La fiebre reumática es frecuente en los países en vías de desarrollo, pero rara vez se obser va en Estados Unidos. Puede manifestarse años después de los síntomas iniciales de fiebre reumática.
- La mayor parte de los pacientes con fiebre reumática tienen cultivos de faringe negativos, de forma que se pueden beneficiar de la determinación de ASLO y otros títulos.
- El tratamiento antibiótico no influye sobre el riesgo de desarrollar una glomerulonefritis postestreptocócica.

TABLA 5-4	FIEBRE REUMÁTICA	
Epidemiología	Afecta principalmente a niños	
Anamnesis/ exploración	**Criterios mayores:** Artritis migratoria Corea de Syndenham Eritema marginado Nódulos subcutáneos Carditis	**Criterios menores:** Fiebre Aumento de los reactantes de fase aguda Prolongación del intervalo PR Artralgias
Diagnóstico (criterios de Jones)	Evidencia serológica de infección por estreptococos del grupo A **más** dos manifestaciones mayores **o** una manifestación mayor **más** dos manifestaciones menores	

EPIGLOTITIS AGUDA

PRINCIPIOS GENERALES

- La epiglotitis aguda produce inflamación de la epiglotis y las estructuras circundantes.
- **Todos los casos de epiglotitis se deben considerar una urgencia respiratoria**, dado que la inflamación de la epiglotis puede condicionar la **obstrucción de las vías respiratorias.**
- Aunque históricamente se trataba de un cuadro principalmente infantil, la vacunación frente al *Haemophilus influenzae* de tipo b (Hib) ha reducido el riesgo en la infancia de un modo significativo.
- Los patógenos se originan en la parte posterior de la nasofaringe.

- La causa más frecuente son las bacterias (*H. influenzae, Staphylococcus aureus,* estreptococos β-hemolíticos del grupo A y *Streptococcus pneumoniae*), aunque los virus y los hongos también pueden ser causa de epiglotitis.
- La epiglotitis se puede producir por una bacteriemia transitoria y siembra de la epiglotis o por extensión directa desde estructuras adyacentes. Es importante plantearse una posible fuente de infección primaria en otro lugar, como una neumonía.

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

- El dolor de garganta, la odinofagia y la fiebre son los síntomas de presentación más frecuentes.
- El babeo, la voz amortiguada, la postura de trípode y la dificultad respiratoria también pueden encontrarse en pacientes con una epiglotitis.
- Los pacientes pueden presentar adenopatías cervicales anteriores y dolor a la palpación. La exploración orofaríngea puede ser normal en los adultos.
- El **estridor respiratorio** es una presentación clásica y signo de una insuficiencia respiratoria inminente.
- **La manipulación de las vías respiratorias solo deben realizarla especialistas, dado que puede precipitar el compromiso de las mismas.**
- La laringoscopia directa realizada por un especialista puede ayudar tanto a confirmar el diagnóstico como a valorar las vías respiratorias.[4]

Diagnóstico diferencial

- En el diagnóstico diferencial se incluyen la mononucleosis, *Corynebacterium diphtheriae, Bordetella pertussis,* el crup y los abscesos faríngeos, como la angina de Ludwig.
- Siempre se deben valorar causas no infecciosas, como amiloidosis, sarcoidosis, tumores, angioedema, irritantes para las vías respiratorias y cuerpos extraños.

Pruebas diagnósticas

- Los hemocultivos y el cultivo del exudado faríngeo suelen ser negativos, pero deben obtenerse.
- Las radiografías cervicales suelen ser normales y no son necesarias para establecer el diagnóstico de epiglotitis. Si se realizan radiografías, se podría encontrar una epiglotis aumentada de tamaño o «signo de la huella digital» y un espacio subglótico normal. Plantéese la radiografía lateral de cuello si tiene dudas sobre el diagnóstico.[4]
- La laringoscopia directa realizada por un especialista puede ayudar a diagnosticar el cuadro y determinar su gravedad.[4]

TRATAMIENTO

- Se debe plantear la **estabilización de las vías respiratorias** antes de hacer nada más en los casos de epiglotitis (tabla 5-5).[5,6] El tratamiento se orienta en función de la gravedad del compromiso

de las vías respiratorias.

- Tras controlar las vías respiratorias, se debe empezar el tratamiento antibiótico.
  - La cobertura antibiótica empírica ha de incluir una cefalosporina de tercera generación, como ceftriaxona, 2 g cada 24 h.
  - Se puede añadir vancomicina o clindamicina en casos de sospecha de *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM).
  - La duración del tratamiento antibiótico debe ser de 7-10 días, aunque se puede ampliar en pacientes con bacteriemia, meningitis o inmunodeficiencia.
  - Si es posible, la cobertura antibiótica deberá reducirse dependiendo de los resultados del cultivo.
- En este momento, la posible administración de esteroides y epinefrina se considera un tema controvertido.
- En la actualidad, la American Academy of Pediatrics recomienda emplear profilaxis después de la exposición a los contactos domésticos con rifampicina (RIF) en los casos de exposición a Hib conocidos cuando uno de los contactos sea un niño < 4 años no vacunado.[7]

TABLA 5-5 ESTADIFICACIÓN DE FRIEDMAN PARA LA EPIGLOTITIS

Estadio	Signos y síntomas	Tratamiento de las vías respiratorias
I	Ausencia de dificultad respiratoria Frecuencia respiratoria < 20/min	Observación estrecha en la unidad de cuidados intensivos
II	Dificultad respiratoria leve Frecuencia respiratoria 20-30/min	Intubación por anestesia o mediante broncoscopia (con equipo para realizar la traqueostomía de urgencia a la cabecera del paciente) o traqueostomía formal en quirófano
III	Dificultad respiratoria moderada Frecuencia respiratoria > 30/min Estridor, retracción, cianosis perioral Pco_2 > 45 mmHg	Intubación inmediata o cricotiroidotomía
IV	Dificultad respiratoria grave Estridor grave, retracción Cianosis, delirio, pérdida de consciencia, hipoxia Parada respiratoria	Intubación inmediata o cricotiroidotomía

Adaptado de Ng HL, Sin LM, Li MF, et al. Acute epiglottitis in adults: a retrospective review of 106 patients in Hong Kong. *Emerg Med J.* 2008;25:253-255.

RINOSINUSITIS

PRINCIPIOS GENERALES

- La rinosinusitis provoca inflamación de la mucosa de la nariz y los senos paranasales.
- Las sinusitis se puede clasificar según:
  - Duración (aguda, ≤ 1 mes; crónica, > 12 semanas).
  - Localización (senos maxilares, esfenoides, etmoides y frontales).
  - Tipo de organismo: virus, bacterias, hongos y no infecciosos.

Fisiopatología

- Los senos paranasales son evaginaciones de la mucosa nasal. Se revisten por mucoperiostio y cilios, que empujan el moco hacia los agujeros de drenaje.
- La rinosinusitis aguda (RSA) es consecuencia de una alteración en la eliminación mucociliar y la obstrucción de los agujeros de drenaje.
- Esto se traduce en un estancamiento de las secreciones, con reducción de la ventilación, lo que genera un medio de cultivo ideal para las bacterias.
- Los **virus** (rinovirus, adenovirus) son la causa más frecuente de sinusitis aguda.[8]
- Las causas **bacterianas** más frecuentes (a menudo secundarias) de la sinusitis aguda incluyen:
  - *S. pneumoniae.*
  - *H. influenzae.*
  - *Moraxella catarrhalis.*
- *S. aureus,* los estafilococos coagulasa-negativos y las bacterias anaerobias son más frecuentes en la rinosinusitis crónica (RSC), pero la **RSC suele ser con mayor frecuencia un trastorno inflamatorio.**
- La prevalencia de *S. aureus* está aumentando en los pacientes con sinusitis y pólipos nasales.
- La infección por *Pseudomonas aeruginosa* es frecuente en los pacientes con fibrosis quística.
- Las causas fúngicas incluyen *Mucor, Rhizopus* y *Aspergillus.*
  - Los factores de riesgo de la sinusitis fúngica incluyen neutropenia, diabetes mellitus, VIH y otros cuadros de inmunodepresión.
  - En los huéspedes inmunocompetentes, la presencia de hongos normalmente representa una reacción alérgica frente a hongos del ambiente, más que una auténtica infección.
- La vasculitis es una causa no infecciosa poco frecuente de rinosinusitis.

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

- El diagnóstico de rinosinusitis suele ser totalmente clínico y **puede resultar difícil distinguir las causas víricas y bacterianas de infección.**
- Los múltiples estudios sobre la utilidad de los síntomas y signos para diagnosticar la sinusitis aguda han llegado a conclusiones distintas. En algunos se ha empleado una prueba de referencia

auténtica (punción y cultivo del seno), pero en la mayor parte se han empleado pruebas de referencia sustitutas (radiografías simples de los senos y tomografía computarizada [TC]). La radiografía no permite distinguir entre una sinusitis bacteriana y otra vírica.

- Los síntomas de la RSA durante los 7-10 primeros días de enfermedad indican típicamente un proceso vírico.
- Es poco probable que los pacientes que tienen síntomas de una IVRS durante < 10 días sufran una sinusitis bacteriana aguda.
- **Los síntomas más llamativos de una rinosinusitis bacteriana aguda son congestión nasal, rinorrea purulenta, dolor odontofacial, drenaje posnasal, cefalea y tos.**
- Los signos de una RSA incluyen dolor en el seno, rinorrea purulenta, mucosa eritematosa, secreciones faríngeas y edema periorbitario.
- La tos es más llamativa en la sinusitis crónica.

Pruebas diagnósticas

- Los cultivos víricos casi nunca se realizan en la práctica clínica habitual.
- Los cultivos para bacterias de la cavidad nasal o de las secreciones purulentas no resultan útiles.
- Se pueden pedir cultivos invasivos del seno a un otorrinolaringólogo si existen dudas sobre un posible patógeno atípico o extensión intracraneal.
- Las pruebas radiológicas no se necesitan para establecer el diagnóstico en la mayor parte de los pacientes. Si se realizan, la **TC limitada a los senos** es la prueba radiológica más empleada para diagnosticar una sinusitis. Los datos sugestivos de este diagnóstico comprenden:
  - Engrosamiento mucoso > 4 mm.
  - Nivel hidroaéreo.
  - Opacificación completa del seno.
  - La ausencia de estos tres signos tiene una elevada sensibilidad para descartar la enfermedad.

TRATAMIENTO

- **La mayor parte de los casos de RSA se deben a virus, y cabe esperar que mejoren de forma significativa sin tratamiento antibiótico en 10-14 días.** El tratamiento debe ser sintomático en la mayor parte de los casos.
- Los estudios acerca de la eficacia de los antibióticos en la RSA son de una calidad variable y emplean medidas de resultado distintas. La mayoría de los estudios aleatorizados no incluyeron de forma exclusiva a pacientes con infecciones bacterianas. A pesar de todo, y de forma conjunta, puede existir un **beneficio modesto del tratamiento antibiótico.**
- La rinosinusitis aguda bacteriana no complicada puede tratarse con o sin antibióticos.[9-12]
  - **Los pacientes sin síntomas graves o prolongados pueden ser tratados inicialmente de forma sintomática exclusiva** y controlada hasta la resolución. Cualquier deterioro de los síntomas durante este período debe obligar a replantearse el tratamiento antibiótico.
  - Se debe emplear el buen juicio clínico individual a la hora de adoptar la decisión de prescribir o no el tratamiento antibiótico.
- Entre los antibióticos de **primera línea adecuados para tratar una rinosinusitis aguda bacteriana no complicada se incluyen amoxicilina, trimetoprima-sulfametoxazol y**

azitromicina durante 10-14 días.[9-14] No se han demostrado diferencias significativas entre los grupos de antibióticos, incluidos los más nuevos y caros.[10,12,14,15]

- No está clara la duración óptima del tratamiento antibiótico.[13]
- Se ha de plantear un tratamiento antibiótico alternativo en pacientes que empeoran o no mejoran durante los primeros 7 días de tratamiento.[9,10,13,14] Las opciones de segunda línea razonables son dosis altas de amoxicilina-clavulanato, fluoroquinolonas orales y cefalosporinas de segunda o tercera generación.
- Aunque las evidencias son algo limitadas, puede que la adición **de corticoesteroides intranasales** tenga un efecto beneficioso en el tratamiento de la RSA.[9,13,16]
- No se han realizado ensayos controlados sobre corticoesteroides sistémicos, por lo que estos no se recomiendan de forma habitual.
- Se deben prescribir **analgésicos** en pacientes con un dolor significativo.[10]
- No se dispone de datos a favor de la utilidad de descongestionantes, antihistamínicos, mucolíticos/expectorantes y de la irrigación del seno, pero parece que, como mínimo, en teoría podrían resultar beneficiosos y con frecuencia se recomiendan.[9,13]

COMPLICACIONES

- Pueden aparecer celulitis orbitaria, abscesos cerebrales, meningitis, trombosis del seno cavernoso, osteomielitis y mucocele, aunque son poco frecuentes.
- La RSC se produce típicamente por bacterias colonas, más que por microorganismos patógenos. Resulta controvertida la utilidad de los antibióticos, dado que los pacientes a menudo no responden clínicamente a su administración y es frecuente la biopelícula. Es habitual encontrar hongos en los cultivos de los pacientes con sinusitis crónica, pero no está claro si son patógenos.

BRONQUITIS AGUDA

PRINCIPIOS GENERALES

- La bronquitis aguda es la inflamación de las vías respiratorias de calibre intermedio o grande y se caracteriza por la súbita aparición de tos asociada o no a la producción de flemas y síntomas asociados en las vías respiratorias superiores y a nivel sistémico (constitucionales).
- Se encuentra una etiología específica en la minoría de los pacientes. La tabla 5-6 recoge los patógenos más frecuentes (en general virus). Menos del 10 % de los casos se deben a bacterias.[17]
- La fisiopatología implica una invasión directa de las células epiteliales del árbol traqueobronquial por patógenos, con la consiguiente liberación de mediadores inflamatorios. Los pacientes desarrollan luego una hipersensibilidad de las vías respiratorias, que produce tos y, en ocasiones, sibilancias.

TABLA 5-6 PATÓGENOS FRECUENTES EN LA BRONQUITIS AGUDA	
Víricos	**Bacterianos**
Virus paragripal	*Bordetella pertussis*
Virus de la gripe	*Mycoplasma pneumoniae*
Virus sincitial respiratorio	*Chlamydophila pneumoniae*
Rinovirus	
Coronavirus	
Adenovirus	

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

- Para diagnosticar una bronquitis aguda se debe encontrar tos durante al menos 5 días. **La tos puede persistir hasta 3 semanas en un episodio de bronquitis aguda.** Es frecuente que el paciente elimine esputos purulentos (hasta en la mitad de los casos), pero este hecho no indica una infección más grave, como la neumonía.
- Las constantes vitales suelen ser normales en la bronquitis, mientras que en la neumonía pueden existir alteraciones.
- Ausculte al paciente para descartar sibilancias, estertores y *roncus*.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial incluye neumonía, gripe, reflujo gastroesofágico, goteo posnasal, tabaquismo, inhalación de tóxicos e inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y exacerbación de asma, bronquitis crónica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Pruebas diagnósticas

- **No se recomienda la realización habitual de cultivos de esputo,** dado que es raro que los patógenos bacterianos produzcan bronquitis aguda.
- Los pacientes con tos paroxística grave o tos durante más de 2 semanas deben realizarse un frotis nasofaríngeo (NF) para cultivo o reacción en cadena de la polimerasa (PCR) orientados a descartar una tosferina.
- Se debe valorar la realización de estudios para la gripe en función del patrón estacional de esta enfermedad y la forma de presentación del paciente.
- No es necesario realizar una radiografía de tórax, salvo en el caso de que existan alteraciones en las constantes vitales o se haya observado algún dato preocupante en la exploración física.
- El diagnóstico de traqueobronquitis en pacientes hospitalizados puede resultar difícil. Es frecuente que el paciente tenga datos de neumonía, como fiebre, leucocitosis y esputos purulentos. Sin embargo, la radiografía de tórax está normal.
- Es posible realizar cultivos cuantitativos o semicuantitativos del esputo en pacientes sintomáticos para orientar el tratamiento.

- Véase la figura 5-1 para diferenciar la traqueobronquitis de la neumonía.

TRATAMIENTO

- **Múltiples estudios no han demostrado beneficios con el tratamiento antimicrobiano en los pacientes sanos que desarrollan una bronquitis aguda no relacionada con la tosferina en el ambiente extrahospitalario.**[18] Véase en la figura 5-1 un algoritmo de tratamiento.
- La clave del tratamiento es el control de los síntomas, que con frecuencia se consigue con fármacos antiinflamatorios no esteroideos, paracetamol, dextrometorfano o codeína.
- En pacientes con un alto grado de sospecha clínica de tosferina y que consultan durante las 2 primeras semanas de síntomas, plantéese la administración de 500 mg de azitromicina p.o. en una dosis y luego 250 mg p.o. diarios durante 4 días para reducir el riesgo de transmisión.
- En los casos de traqueobronquitis, el tratamiento se debe basar en los resultados del cultivo de esputo.

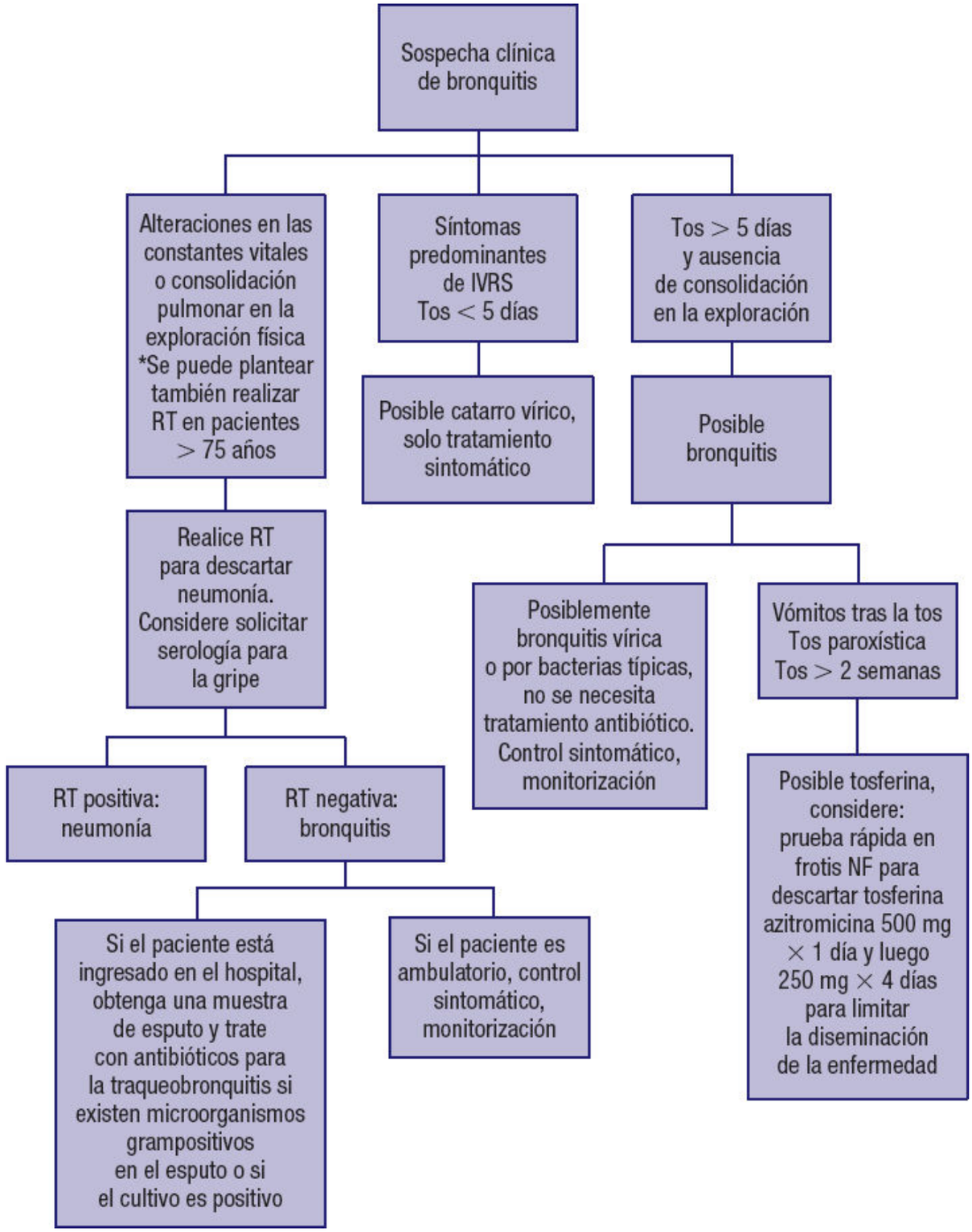


FIGURA 5-1 Distinción entre la bronquitis aguda y la neumonía.

IVRS, infección de las vías respiratorias superiores; NF, nasofaríngeo; RT, radiografía de tórax.

NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

PRINCIPIOS GENERALES

- La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) se define como una infección del parénquima pulmonar en pacientes que no han estado durante un tiempo significativo en un hospital, centro de diálisis, residencia u otro tipo de clínica recientemente.

TABLA 5-7 PATÓGENOS EN LA NEUMONÍA

Bacterias	Virus
Streptococcus pneumoniae	Virus de la gripe A
Haemophilus influenzae	Virus de la gripe B
Mycoplasma pneumoniae	Virus paragripal
Especies de *Legionella*	Virus sincitial respiratorio
Chlamydophila pneumoniae	Adenovirus
Staphylococcus aureus	
Enterobacteriáceas	

Asociación	Organismo
Aspiración	Anaerobios orales gramnegativos
Absceso pulmonar	*S. aureus* resistente a la meticilina adquirido en la comunidad, anaerobios orales, hongos, *Mycobacterium tuberculosis,* micobacterias atípicas
Heces de pájaro/murciélago	*Histoplasma capsulatum*
Cuidadores de aves	*Chlamydophila psittaci*
Exposición a conejos	*Francisella tularensis*
Animales de granja	*Coxiella burnetii*
VIH	*Pneumocystis jiroveci, Cryptococcus neoformans,* micobacterias
Viajes en barco	Especies de *Legionella*
Bioterrorismo	*Bacillus anthracis, Yersinia pestis, Francisella tularensis*

- La frecuencia de NAC oscila entre 5 y 6 por 1 000 personas al año y cuesta miles de millones de dólares al año.[19]
- Antes de la era antibiótica, sir William Osler la llamó «el capitán de los hombres de la muerte». Incluso con antibióticos, la neumonía se asocia a un elevado riesgo de muerte.
- La tabla 5-7 resume las asociaciones y los patógenos más frecuentes de la neumonía.

Prevención

- Se debe ofrecer a todos los pacientes la vacuna de la gripe antes de darles de alta hospitalaria.

- Los pacientes mayores de 65 años y los que sufren determinados procesos médicos han de ser vacunados contra el neumococo.

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

- El diagnóstico de NAC es clínico y se realiza en función de la anamnesis, la exploración y la presencia de infiltrados en la radiografía de tórax.
- La presentación de una NAC es muy variable. Con frecuencia, los pacientes presentan tos productiva, fiebre, disnea y dolor torácico de tipo pleurítico. Sin embargo, en los pacientes ancianos pueden aparecer delirio, cefalea, mialgias, náuseas y vómitos, igual que en casos de neumonía atípica o «paseante».
- La neumonía puede debutar con alteraciones en algunas o todas las constantes vitales. Los datos extremos de las constantes vitales indican un mal pronóstico, como muestra el ín-dice de gravedad de la neumonía (tabla 5-8).[20]
- Los datos de la exploración sugestivos de una neumonía son idénticos a los encontrados en la consolidación pulmonar, como frémito táctil, matidez a la percusión, reducción del murmullo vesicular, *roncus* y egofonía.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la NAC incluye la insuficiencia cardíaca, la neumonitis, el edema pulmonar, la embolia séptica, los tumores malignos, la inhalación de cuerpos extraños y el infarto pulmonar.

Pruebas diagnósticas

Pruebas de laboratorio

- Se debe plantear la obtención de muestras de esputo para realizar la tinción de Gram y cultivo en todos los pacientes.[21]
- Los hemocultivos se suelen hacer en los pacientes ingresados y, si es posible, se deben obtener antes de comenzar el tratamiento antibiótico empírico.
- Los datos analíticos que pueden resultar útiles en algunos pacientes son los siguientes:
  - Antígeno de *Legionella* en orina.
  - Antígeno neumocócico en orina.
  - Frotis NF para estudios víricos.
  - Esputo para determinar bacilos acidorresistentes, si existe sospecha clínica de infección por micobacterias.

Diagnóstico por la imagen

- Se debe realizar una radiografía de tórax en todos los pacientes con sospecha de NAC.
- La localización del infiltrado puede orientar acerca del organismo responsable.
  - Es típico que *S. pneumoniae* y *Legionella* produzcan infiltrados lobulares.

- Las neumonías «atípicas» o víricas suelen ser difusas o bilaterales.
- La localización de la neumonía por aspiración depende de la posición del paciente cuando sufrió la aspiración. Puede debutar con una lesión cavitada cuando tiene larga evolución.
- La neumonía por *Pneumocystis* puede tener a una radiografía torácica normal, pero una TC suele mostrar signos de enfermedad.

Técnicas diagnósticas

Otras pruebas diagnósticas incluyen broncoscopia, TC y toracocentesis, que se suelen reservar para los casos de NAC graves o que no responden.

TRATAMIENTO

- El paso inicial a la hora de elegir el tratamiento es decidir si el paciente con una NAC debe ser ingresado en el hospital o, por el contrario, puede ser tratado con seguridad de forma ambulatoria.
- Existen dos herramientas de predicción muy empleadas para valorar el riesgo de mortalidad.
  - El índice de gravedad de la neumonía, que se suele denominar escala PORT, fue el primer indicador empleado para valorar la gravedad de la NAC en pacientes que acudían a urgencias. Se ha validado, pero necesita muchas pruebas de laboratorio (v. tabla 5-8).[20]

TABLA 5-8 ÍNDICE DE GRAVEDAD DE LA NEUMONÍA

Característica	Puntos
Sexo	
Hombre	0
Mujer	–10
Factores demográficos	
Edad	1 por año
Residente en residencia	10
Comorbilidades	
Neoplasias	30
Hepatopatía	20
Insuficiencia cardíaca	10
Enfermedad cerebrovascular	10
Nefropatía	10
Exploración física	
Alteraciones del estado mental	20
Frecuencia respiratoria ≥ 30/min	20
Presión arterial sistólica < 90 mmHg	20
Temperatura < 35 o ≥ 40 °C	15

Frecuencia cardiaca ≥ 125/min	10
Datos analíticos	
pH arterial < 7,35	30
Nitrógeno ureico en sangre ≥ 30 mg/dl	20
Sodio < 130 mmol/l	20
Glucosa ≥ 250 mg/dl	10
Hematocrito < 30%	10
Po_2 < 60 mmHg	
Hallazgos radiológicos	
Derrame pleural	10

Puntos totales	Clase	Mortalidad (%)	Tratamiento
0	I	0,1	Ambulatorio
≥ 70	II	0,6	Ambulatorio
71-90	III	0,9	Ingreso breve
91-130	IV	9,3	Ingreso hospitalario
> 130	V	27	Ingreso hospitalario

Adaptado de Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 1997;336:243-250.

TABLA 5-9 ESCALA CURB-65

Características	Puntos
Confusión	1
Nitrógeno **u**reico > 20 mg/dl	1
Frecuencia **r**espiratoria > 30/min	1
Presión arterial *(**b**lood pressure)* sistólica < 90 mmHg	1
Edad ≥ **65** años	1

Puntos totales	Mortalidad (%)	Tratamiento
0	0,7	Ambulatorio
1	3,2	Ambulatorio
2	3	Ingreso hospitalario
3	17	Plantéese unidad de cuidados intensivos
4	41,5	Plantéese unidad de cuidados intensivos
5	57	Plantéese unidad de cuidados intensivos

Adaptado de Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: international derivation and validation study. *Thorax*. 2003;58:377-382.

- La escala CURB-65 o la más simplificada CRB-65, que no incluye determinaciones analíticas, está diseñada para estratificar el riesgo de los pacientes que consultan tanto para tratamiento ambulatorio como hospitalario (tabla 5-9).[22]

- Otros datos sugestivos de mal pronóstico son trombocitopenia, leucopenia, infiltrados multilobulares, shock séptico que necesita vasopresores y ventilación mecánica inva-siva.
- Los antibióticos son la clave del tratamiento de la NAC, dado que la mayor parte de los casos se deben a patógenos bacterianos. Sin embargo, es importante recordar que algunos casos se deben a virus y no responderán a los antibióticos.

Fármacos

- La tabla 5-10 recoge las opciones terapéuticas en la NAC.[21]
- Los cambios en los antibióticos se deben realizar en función de las susceptibilidades del laboratorio o los datos de cultivo con la mayor rapidez posible para conseguir administrar el espectro de antibióticos más estrecho para el patógeno concreto.

- Se ha de evaluar de manera constante la posibilidad de cambiar los antibióticos i.v. a p.o. Es posible cambiar el régimen i.v. por otro p.o. y dar el alta al paciente del hospital en cuanto esté estable desde un punto de vista clínico o mejorando.
- La duración del tratamiento de la NAC debe ser como mínimo de 5 días, siempre que el paciente lleve más de 48 h afebril y haya mejorado clínicamente, y cuando se sepa que el patógeno era susceptible al antibiótico elegido.

TABLA 5-10 TRATAMIENTO DE LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

Categoría	Primera línea o alternativa	Selección del antibiótico
Ambulatorio, sin comorbilidades	Macrólido (azitromicina) **o** doxiciclina	La azitromicina es el macrólido preferido por su tolerabilidad
Ambulatorio, con comorbilidades	FQ respiratoria (moxifloxacino) **o** β-lactámico p.o. (amoxicilina-clavulanato o cefpodoxima) **MÁS** macrólido o doxiciclina	Utilice una FQ respiratoria en regiones de alta resistencia a macrólidos
Ingresado, no en UCI	β-lactámico i.v. (ceftriaxona o ertapenem) **MÁS** macrólido o doxiciclina **o** FQ respiratoria (moxifloxacino/levofloxacino)	Sea consciente de que la resistencia a FQ está aumentando en determinadas comunidades
Ingresado, UCI	β-lactámico i.v. (ceftriaxona, ampicilina-sulbactam) **MÁS** azitromicina **o** FQ respiratoria	En pacientes alérgicos a penicilina, utilice una FQ respiratoria o aztreonam
	Si existe duda sobre SARM, añada vancomicina o linezolid	La daptomicina no se debe emplear en la neumonía por SARM
	Si existe duda sobre *Pseudomonas*, cambie el β-lactámico por cefepima, meropenem o piperacilina-tazobactam	

Aspiración	Clindamicina o amoxicilina-clavulanato p.o. o ampicilina-sulbactam i.v.	Se deben cubrir anaerobios en la neumonía por aspiración adquirida en la comunidad para tratar los anaerobios orales

FQ, fluoroquinolona; SARM, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina; UCI, unidad de cuidados intensivos.

Adaptado de Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis.* 2007;44(suppl 2):S27-S72.

- **Los antibióticos se deben administrar en cuanto se diagnostique la NAC, dado que existen evidencias de que cualquier retraso en el tratamiento podría aumentar la mortalidad de los pacientes.**

COMPLICACIONES

- La **ausencia de respuesta clínica** es la complicación más frecuente de la neumonía. Entre las causas destacan:
  - **Antibiótico equivocado** (p. ej., organismo resistente, elección incorrecta o dosis insuficiente).
  - **Diagnóstico equivocado** (p. ej., fiebre secundaria a fármacos, embolia pulmonar, insuficiencia cardíaca, vasculitis o tumores malignos).
  - **Complicaciones** (p. ej., empiema, síndrome de dificultad respiratoria aguda [SDRA], infección secundaria, sobreinfección, meningitis y endocarditis).
- Plantéese las siguientes pruebas durante el seguimiento:
  - Determinación de micobacterias, *Legionella,* virus de la varicela-zóster, virus del herpes simple y CMV.
  - Broncoscopia, en ocasiones con biopsia, para estudio con tinciones convencionales, para micobacterias y para hongos, y cultivo.
  - Toracocentesis.
  - TC con contraste.
- **Son frecuentes los derrames paraneumónicos.** Es típico que estos derrames sean relativamente pequeños y se resuelvan con el tratamiento antibiótico adecuado. Está indicada la toracocentesis diagnóstica si el derrame flota libremente y forma capas > 1 cm en la radiografía en decúbito lateral.
- La tabla 5-11 resume las características del derrame pleural.
  - Los **derrames paraneumónicos no complicados** son exudados estériles, en general.
  - Los **derrames paraneumónicos complicados** se deben a la persistencia de la invasión por bacterias del espacio pleural, aunque a menudo los cultivos sean negativos. Las características bioquímicas incluyen un pH < 7,2 y glucosa baja (< 60 mg/dl) con elevada concentración de lactato deshidrogenasa. En general, será preciso el drenaje con un tubo de tórax.

- El **empiema** es un derrame francamente purulento en el espacio pleural, aunque en ocasiones los cultivos sean negativos. El tratamiento del empiema incluye tubo de tórax y, a menudo, decorticación quirúrgica.

NEUMONÍAS HOSPITALARIAS

PRINCIPIOS GENERALES

- Las neumonías hospitalarias suelen deberse a patógenos resistentes y por ello el tratamiento es diferente al de las NAC.
- Existen tres categorías de neumonía hospitalaria.[23]
  - El diagnóstico de **neumonía asociada a la asistencia sanitaria** exige que se dé una de las siguientes condiciones:
    - Ingreso hospitalario durante ≥ 2 días en los últimos 90 días
    - Residentes en centros de cuidados crónicos o residencias sanitarias

TABLA 5-11 CARACTERÍSTICAS DEL LÍQUIDO PLEURAL

Característica	Trasudado	Derrame paraneumónico no complicado	Derrame paraneumónico complicado
Aspecto	Claro	Variable	Variable[a]
Recuento de leucocitos (células/mm³)	< 1 000	Variable	Variable
Recuento diferencial	Variable	Predominio de neutrófilos	Predominio de neutrófilos
Proteínas (g/dl)	< 3	> 3	> 3
Glucosa (mg/dl)	Igual al suero	> 60	40-60
pH	Superior al suero	> 7,2	7-7,2
LDH (unidades/ml)	< 200	< 1 000	> 1 000
Bacterias	Ausentes	Ausentes	Ausentes[a]

LDH, lactato deshidrogenasa.

[a]En el empiema pueden existir bacterias en la tinción de Gram y el líquido pleural tendrá un aspecto francamente purulento.

    - Tratamiento i.v., cuidados de heridas o quimioterapia en los 30 días previos
    - Asistencia a un hospital o centro de hemodiálisis en los 30 días previos
  - **Neumonía adquirida en el hospital (NAH):** se produce ≥ 48 h después de ser ingresado en el hospital.

- **Neumonía asociada al respirador (NAR):** cualquier neumonía que se desarrolla > 48-72 h después de la intubación.

Epidemiología

- La neumonía hospitalaria es la segunda infección más frecuente adquirida en el hospital, después de las infecciones de las vías urinarias.[23]
- La NAH aumenta por sí misma la duración de la estancia en 7-9 días y supone un coste adicional de 40 000 dólares por paciente.
- El 50 % de todos los antibióticos prescritos en la unidad de cuidados intensivos se debe a una NAH.
- La mortalidad atribuible a la NAH oscila entre el 33 y el 50 %.
- Los pacientes con una NAH y una NAR de aparición tardía tienen más riesgo de estar infectados por microorganismos resistentes a múltiples fármacos (RMF) en comparación con los pacientes con una enfermedad de inicio temprano (en los primeros 4 días de ingreso hospitalario).

Etiología

- Los microorganismos suelen ser patógenos resistentes a fármacos, como SARM, *Escherichia coli, Klebsiella, Serratia, Stenotrophomonas, Burkholderia, Pseudomonas* y *Acinetobacter.* Sin embargo, no son raros los microorganismos adquiridos en la comunidad, como *S. pneumoniae* y *Haemophilus.*
- Los virus, las bacterias atípicas y los hongos pueden ser en raras ocasiones causa de neumonía hospitalaria en pacientes inmunocompetentes. Sin embargo, estos patógenos deben estar dentro del diagnóstico diferencial en pacientes inmunodeprimidos, en los que no responden al tratamiento o están muy enfermos y también durante la temporada de gripe.

Fisiopatología

- Para que estas infecciones se produzcan, los patógenos deben invadir las vías respiratorias inferiores, en general por aspiración o microaspiración.
- La flora oral sufre importantes cambios a los pocos días del ingreso hospitalario y pasan a predominar los microorganismos gramnegativos, a menudo con presencia de microorganismos resistentes a fármacos, como los descritos anteriormente.

Factores de riesgo

- Trastornos que aumentan el riesgo de aspiración.
- El uso de inhibidores de la bomba de protones o bloqueantes H2 para la profilaxis de la úlcera de estrés.
- La intubación aumenta el riesgo de microaspiración, a pesar de que al paciente se le coloque un manguito de tubo endotraqueal insuflado.
- Los pacientes sedados de forma profunda y paralizados tienen un elevado riesgo de desarrollar una neumonía.
- La intubación y extubación repetidas aumentan el riesgo de infección.
- Hiperglucemia mal controlada.

Trastornos asociados

- Un proceso importante que se debe tener en consideración es el SDRA.
- Los pacientes con SDRA deben seguir el protocolo para reducir el barotraumatismo adicional, con volumen corriente bajo y presión teleespiratoria positiva alta.

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

- Resulta difícil diagnosticar la neumonía hospitalaria porque los hallazgos suelen ser inespecíficos y extremadamente variables.
- Los pacientes suelen debutar con tos productiva, fiebre, disnea y dolor torácico de tipo pleurítico.
  - El diagnóstico se debe descartar también en pacientes con infiltrados de reciente aparición o progresivos en la radiografía de tórax, fiebre o hipotermia, esputo purulento, leucocitosis, cambios de la oxigenación, taquipnea e hipotensión.
- Estos hallazgos tienen especial importancia en pacientes que presentan delirio o demencia o que están intubados en el momento actual.

Diagnóstico diferencial

- El diagnóstico diferencial de la neumonía hospitalaria incluye neumonitis por aspiración, SDRA, embolia séptica, insuficiencia cardíaca, hemorragia pulmonar, vasculitis, tumores malignos y traqueobronquitis.
- La traqueobronquitis y la NAH pueden debutar de forma muy similar, aunque en la primera no suele aparecer un infiltrado pulmonar nuevo.

Pruebas diagnósticas

Pruebas de laboratorio

- El objetivo de las pruebas diagnósticas es doble: 1) aislar el organismo para acotar el espectro antibiótico, y 2) confirmar el diagnóstico de neumonía.[23]
- Los hemocultivos, aunque son positivos en menos del 25 % de los casos, pueden identificar una bacteriemia asociada. Se debe plantear la obtención de un aspirado traqueal o esputo (sensibilidad, 76 %; especificidad, 75 %) antes de la broncoscopia.
- La broncoscopia (sensibilidad, 69 %; especificidad, 82 %) debe plantearse en todos los pacientes que no consiguen tomar una buena muestra de esputo, y se debe proponer seriamente siempre que existan dudas diagnósticas.
- Otras pruebas de laboratorio que se deben plantear son el antígeno neumocócico en orina, la determinación de antígeno de *Legionella* en la orina (únicamente detecta el serogrupo 1), el frotis NF para descartar patógenos víricos y el antígeno de *Histoplasma* en orina.

Diagnóstico por la imagen

- Se necesita una radiografía de tórax para distinguir la traqueobronquitis de la neumonía.

- La TC torácica solo se plantea en casos dudosos.

Técnicas diagnósticas

La broncoscopia es la intervención diagnóstica característica en la neumonía. Se puede realizar un lavado broncoalveolar, lavado bronquial y biopsia según la situación clínica. Es frecuente remitir estas muestras para estudios de identificación de hongos, bacterias, micobacterias y virus.

TRATAMIENTO

- La tabla 5-12 resume el tratamiento de la neumonía hospitalaria.[23]
- El tratamiento debe durar 7 días en la mayor parte de los casos.
- La infección por *Pseudomonas* ha de tratarse durante 15 días si se confirma o se tiene una elevada sospecha de la misma.
- Tras iniciar el tratamiento antibiótico, se debe proceder a un seguimiento estrecho de los cultivos respiratorios.
  - Si fueran negativos, plantéese estrechar el espectro de antibióticos a aquellos recomendados para pacientes sin riesgo de microorganismos RMF (v. tabla 5-12).[23]
  - Si fueran positivos, estreche el espectro de antibióticos a las 72 h en función de los resultados del cultivo.
- Se están investigando nuevas pruebas de laboratorio (p. ej., procalcitonina, extremo N-terminal del tipo pro-B del péptido natriurético y TREM-1) para reducir todavía más la utilización de antibióticos.

ABSCESO PULMONAR

PRINCIPIOS GENERALES

- El absceso pulmonar es una acumulación de tejido pulmonar necrótico contenido dentro de una cavidad que aparece como consecuencia de una infección progresiva del parénquima pulmonar.
- En la tabla 5-13 se muestran los microorganismos que se asocian a los abscesos pulmonares.
- La aspiración es un acontecimiento clave en muchos casos de abscesos pulmonares. Los cuadros predisponentes y que se deben tomar en consideración son el consumo de alcohol y sedantes, las convulsiones, los ictus y la enfermedad neuromuscular.

TABLA 5-12 TRATAMIENTO DE LA NEUMONÍA HOSPITALARIA

Categoría	Tratamiento empírico	Información adicional
NAAS/NAH/NAR **SIN RIESGO** de patógenos RMF y hospitalizados < **5 días**[a]	Cefalosporina de tercera generación (ceftriaxona) o ampicilina-sulbactam o piperacilina-tazobactam o	Se debe plantear la azitromicina para cubrir los microorganismos atípicos en pacientes muy enfermos o en los que tienen una elevada sospecha de microorganismos atípicos o *Legionella* que no

	FQ respiratoria (moxifloxacino/levofloxacino) **o** carbapenémico distinto de los antipseudomonas (ertapenem)	reciben una FQ respiratoria
NAAS/NAH/NAR **CON RIESGO** de patógenos RMF o ingresados ≥ **5 días**	Cefalosporina antipseudomonas (cefepima o ceftazidima) **o** carbapenémico antipseudomonas (imipenem o meropenem) **o** una penicilina antipseudomonas con inhibidor de β-lactamasa (piperacilina-tazobactam)[b] **MÁS** FQ antipseudomonas (ciprofloxacino/levofloxacino)[b] **o** aminoglucósido (gentamicina, tobramicina, amikacina) **MÁS** fármaco anti-SARM (linezolid o vancomicina)	Los posibles microorganismos BLEA (p. ej., *Escherichia coli, Klebsiella*) deben ser tratados con un carbapenémico En pacientes alérgicos a la penicilina, plantéese: FQ y aminoglucósido Aztreonam Meropenem (< 1 % de reactividad cruzada) Se han empleado antibióticos inhalados (p. ej., colistina y aminoglucósidos) en algunas poblaciones y solo debe hacerse tras consultar con un especialista

[a]La selección del fármaco se debe basar en el patrón de microorganismos responsables y las susceptibilidades en cada centro sanitario.

[b]Se puede plantear la cobertura doble de *Pseudomonas* y otros microorganismos resistentes en el tratamiento empírico en función del antibiograma local y la gravedad de la enfermedad.

BLEA, β-lactamasa de espectro ampliado; FQ, fluoroquinolona; NAAS, neumonía asociada a la asistencia sanitaria; NAH, neumonía adquirida en el hospital; NAR, neumonía asociada al respirador; RMF, resistencia a múltiples fármacos; SARM, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina.

Adaptado de Niederman MS, Craven DE, Bonten MJ, et al. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171:388-416.

TABLA 5-13 CAUSAS DE ABSCESOS PULMONARES	
Bacterianas	**Fúngicas**
Cocos anaerobios grampositivos procedentes de la mucosa oral, como *Peptostreptococcus*	*Histoplasma*
Bacilos gramnegativos pigmentados (*Prevotella, Porphyromonas* y *Bacteroides*)	*Coccidioides*
Especies de *Fusobacterium* (síndrome de Lemierre)	*Blastomyces*
Staphylococcus aureus (por una neumonía necrosante y por la siembra hematógena de émbolos sépticos)	*Cryptococcus*
Pseudomonas	*Aspergillus*
Klebsiella	*Rhizopus*
Legionella	**Parasitarias**
Nocardia	*Entamoeba*
Burkholderia	*Echinococcus*
Streptococcus milleri	**Polimicrobiana**
Mycobacterium	**No infecciosa**
Rhodococcus	Carcinoma broncógeno
Actinomyces	Granulomatosis con polivasculitis (GPA) (anteriormente, enfermedad de Wegener)
	Nódulos reumatoideos
	Sarcoidosis
	Infarto pulmonar
	Quistes pulmonares congénitos

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

- Los pacientes pueden presentar fiebre, tos productiva, esputo pútrido o dolor torácico. También pueden referir pérdida de peso, sudoración nocturna y hemoptisis. Estos síntomas pueden plantear un posible diagnóstico de tumor maligno o tuberculosis (TB).
- A veces se encuentra una reducción del murmullo vesicular e hiperresonancia en la zona cavitada. En la exploración física, es clásica una mala dentadura, el aliento maloliente y el esputo purulento, pero a menudo no se encuentran.

Pruebas diagnósticas

Pruebas de laboratorio

- Los hemocultivos son positivos en pocas ocasiones en la neumonía por aspiración clásica, sobre todo cuando se sospecha una infección por anaerobios.

- El aislamiento respiratorio y la determinación de TB en esputo se deben realizar en todos los pacientes con lesiones pulmonares cavitadas.
- Debe obtenerse un cultivo del esputo, dado que puede identificar los microorganismos aerobios que con más frecuencia producen la infección. Recuerde que la contaminación oral es frecuente y que los resultados del cultivo pueden ser confusos.

Diagnóstico por la imagen

- Es evidente que la radiografía de tórax es necesaria para establecer el diagnóstico. Los lóbulos inferiores se suelen afectar cuando la aspiración se produjo en posición de bipedestación, pero también pueden afectarse los lóbulos superiores cuando ocurrió en decúbito supino. La cavitación suele ser solitaria. La presencia de múltiples lesiones cavitadas sugiere un diagnóstico distinto o una neumonía necrosante, más que un absceso pulmonar.
- No se necesita la TC para diagnosticar un absceso pulmonar; sin embargo, la mejora de la resolución puede ayudar a descartar tumores malignos u otros procesos que afectan al parénquima pulmonar. La TC también ayuda a diagnosticar un posible empiema asociado, que es una complicación frecuente de los abscesos pulmonares.

Técnicas diagnósticas

No se suele realizar una broncoscopia en un absceso pulmonar clásico, dado que es poco probable que obtenga resultados positivos para los microorganismos anaerobios. Puede resultar útil ante la sospecha de microorganismos atípicos, como hongos, parásitos o micobacterias, o de tumores malignos.

TRATAMIENTO

Fármacos

- Regímenes antibióticos recomendados para los abscesos pulmonares:
  - **Clindamicina,** 600 mg i.v. cada 8 h.
  - **Ampicilina-sulbactam,** 3 g i.v. cada 6 h.
- Regímenes alternativos:
  - Ertapenem, 1 g i.v. diario.
  - Moxifloxacino, 400 mg i.v. o p.o. diario.
- La clindamicina resulta más eficaz que la penicilina (PCN) por la creciente resistencia a esta última.
- La monoterapia con metronidazol no resulta eficaz por la existencia de microorganismos microaerófilos no cultivables.
- Cuando se sospechen microorganismos resistentes, plantéese emplear:
  - Meropenem o piperacilina-tazobactam, para cobertura de gramnegativos.
  - Vancomicina o linezolid, para cobertura de SARM.
- La duración del tratamiento es controvertida.
  - Es posible convertir los antibióticos i.v. a p.o. cuando los pacientes estén afebriles y puedan tolerar esta vía.
  - Se pueden obtener pruebas de imagen a intervalos regulares para monitorizar el tratamiento y su duración. Algunos expertos recomiendan mantener los antibióticos hasta que se elimine la

lesión y parezca estable.

- Se debe mantener la cobertura para anaerobios en todos los casos de absceso pulmonar, independientemente de los resultados del cultivo.
- La neumonía por aspiración de los pacientes que llevan más de unos días ingresados en el hospital suele deberse a microorganismos gramnegativos, más que a anaerobios orales, por el cambio de la flora oral colonizada. Estos pacientes con frecuencia no necesitan cobertura de anaerobios.

Otros tratamientos no farmacológicos

- Es importante el drenaje para resolver un absceso pulmonar. También se emplean el drenaje postural y la fisioterapia torácica.
- Si no se identifica una causa evidente, se debe plantear un tránsito baritado para valorar la aspiración.

Tratamiento quirúrgico

- En raras ocasiones se necesita tratamiento quirúrgico con resección de los abscesos que no se resuelven pese al tratamiento antibiótico.
- El drenaje con catéter percutáneo es una alternativa a la resección que se puede emplear en casos graves o difíciles de tratar. La fístula broncopleural y el neumotórax son posibles complicaciones del drenaje percutáneo.

COMPLICACIONES

- Las complicaciones incluyen derrame pleural/empiema y hemoptisis.
- Cualquier acumulación persistente de líquido en un paciente con absceso pulmonar o cualquier capa > 1 cm en la radiografía en decúbito lateral del lado afectado debe ser aspirada para descartar un empiema.
  - En la mayor parte de los pacientes con derrames pleurales complicados se debe poner un tubo de tórax.
  - Todos los pacientes con empiema necesitan un tubo de tórax y pueden beneficiarse de otras intervenciones quirúrgicas.
  - El tratamiento antibiótico es igual que para los abscesos pulmonares.

GRIPE

PRINCIPIOS GENERALES

Definición

La gripe es una enfermedad respiratoria aguda febril causada por los virus de la gripe.

Clasificación

- Gripe A: enfermedad grave y asociada a pandemias.
- Gripe B: enfermedad grave en inmunodeprimidos o ancianos.
- Gripe C: enfermedad leve.

Epidemiología

- La gripe produce entre 250 000 y 500 000 muertes anuales en todo el mundo.[24]
- La gripe sigue una evolución fundamentalmente estacional:
  - Hemisferio norte: desde noviembre hasta abril.
  - Hemisferio sur: desde mayo hasta septiembre.
- Deriva antigénica:
  - Causada por mutaciones puntuales en la hemaglutinina o la neuraminidasa de las cepas circulantes.
  - Puede ocasionar epidemias.
  - La vacuna se modifica todos los años con el fin de tratar de compensar esta deriva antigénica.
- Cambios antigénicos:
  - Causados por cambio completo de la hemaglutinina y/o la neuraminidasa.
  - Puede producir una pandemia.
- La enfermedad se transmite de persona a persona por contacto con las secreciones respiratorias. La infección y la replicación únicamente tienen lugar en las vías respiratorias.

TABLA 5-14 VACUNA DE LA GRIPE

Tipo de vacuna	Vivo atenuado	Inactivado
Administración	Intranasal	Intramuscular
Edad	2-49 años	≥ 6 meses
Contraindicaciones	**Evítela en inmunodeprimidos, enfermos cardiovasculares o pulmonares crónicos, diabetes, insuficiencia renal, VIH, disfunción neurológica y gestantes**	Aceptable en inmunodeprimidos con disfunción neurológica, VIH o gestación
	Alergia grave frente al huevo u otros componentes de la vacuna	Alergia grave al huevo u otros componentes de la vacuna

Adaptado de Fiore AE, Shay DK, Broder K, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (AICP) 2009. *MMWR Recomm Rep.* 2009;58:1-52.

Prevención

- Vacunación (tabla 5-14):[25]
  - La eficacia de la vacuna frente a la gripe oscila entre el 50 y el 90 %, según el brote y las cepas circulantes.[24]

- La vacuna inactivada se debe administrar a todos los grupos de edad, sobre todo en personas de alto riesgo.
- Pacientes de alto riesgo:
  - Personas que viven en residencias, profesionales sanitarios y personas > 65 años.
  - Pacientes con una enfermedad pulmonar activa, cardiovascular, hepática, renal o neurológica.
  - Inmunodeprimidos: diabéticos, tumores malignos, VIH, trasplantados, tratados con inmunodepresores, gestantes.
- Contraindicaciones para la vacunación:[25]
  - Alergia grave a los huevos u otros componentes de la vacuna.
  - Pacientes que desarrollaron un síndrome de Guillain-Barré durante las 6 semanas posteriores a una vacunación de gripe previa.
  - Evítela en la enfermedad febril aguda hasta la resolución de los síntomas.

- Precauciones frente a gotículas y lavado habitual de las manos en pacientes hospitalizados.
- La quimioprofilaxis tras la exposición se debe emplear en los siguientes grupos:
  - Individuos de alto riesgo durante las 2 semanas posteriores a la administración de la vacuna o que no pueden recibirla.
  - Contacto estrecho con personas con alto riesgo de sufrir complicaciones por la gripe.
  - Residentes en centros que sufren epidemias de gripe.

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

- Fiebre alta, tos, coriza y cefalea son los síntomas de presentación más frecuentes. A menudo, la gripe se asocia a síntomas sistémicos, que son poco frecuentes en otras infecciones víricas de las vías respiratorias superiores. Los síntomas sistémicos pueden persistir hasta 2 semanas.

TABLA 5-15 ANTIVÍRICOS PARA LA GRIPE[a]

Tipo	Fármaco	Información adicional
Inhibidores M2	Amantadina (p.o.)	Ineficaz para la gripe B
	Rimantadina (p.o.)	Unos elevados niveles de resistencia en Estados Unidos impiden usarla para la gripe A
Inhibidores de la neuraminidasa	Oseltamivir (p.o.)	Trate tanto la gripe A como la B
	Zanamivir (inhalado)	
	Peramivir (i.v.)[b]	

[a]Las resistencias surgen y cambian con rapidez; compruebe siempre las recomendaciones recientes de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

[b]No aprobado por la FDA.

- Una fiebre alta es sugestiva de gripe. Algunas alteraciones, como hipoxia y taquipnea, son raras y podrían ser signo de otra enfermedad o de una complicación de la gripe, como la neumonía bacteriana.

Pruebas diagnósticas

- El cultivo para virus es la prueba de referencia, pero es muy lenta.
- Las pruebas rápidas están disponibles y se usan a menudo.
  - Prueba rápida para determinación de antígenos (menor sensibilidad).
  - Los estudios de inmunofluorescencia (directa o indirecta) tienen una sensibilidad y especificidad variables según el fabricante.
  - PCR.

TRATAMIENTO

- La tabla 5-15 resume los fármacos para la gripe.
- **Los fármacos solo resultan eficaces cuando se administran durante las 24-48 h siguientes a la aparición de los síntomas.**
- Puede ser beneficioso en pacientes ingresados en el hospital, que sufren complicaciones o una forma de gripe grave.
- La resistencia se desarrolla con rapidez. Se pueden encontrar recomendaciones actualizadas cada año en la página de Internet de los Centers for Disease Control and Prevention de Estados Unidos.

TUBERCULOSIS

PRINCIPIOS GENERALES

Epidemiología

- La TB es una de las causas infecciosas de muerte más frecuentes en todo el mundo. Aproximadamente una tercera parte de la población mundial está infectada por una TB latente.
- Solo un pequeño porcentaje de pacientes inmunocompetentes con una TB latente desarrollarán una forma activa de la enfermedad. El riesgo de progresión **a lo largo de la vida** es del 10 %.
- En los pacientes con el VIH mal controlados y en otros inmunodeprimidos, la frecuencia de progresión **anual** de TB latente a activa es del 10 %.

Fisiopatología

- La TB se contagia a través de gotículas en aerosol de los pacientes con una TB pulmonar activa.
- Las micobacterias proliferan en los macrófagos alveolares, se transportan a los ganglios hiliares y, desde ellos, se extienden virtualmente a cualquier región del organismo, sobre todo los lóbulos superiores de los pulmones, la pleura, los ganglios, los huesos, el aparato genitourinario y el sistema nervioso central.

Factores de riesgo y trastornos asociados

- Entre los pacientes con un alto riesgo de exposición a la TB se incluyen los inmigrantes de países de alta prevalencia, los indigentes, los adictos a drogas por vía parenteral, los emigrantes que trabajan en granjas y los presos.
- El riesgo de progresión a una TB activa si se infectan se produce en pacientes con el VIH/sida, alcohólicos, inmunodeprimidos, diabéticos y pacientes tratados con inhibidores del factor de necrosis tumoral.

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

- Los pacientes con una TB pulmonar activa pueden debutar con tos (en general no productiva y de 3 semanas o más de evolución), fiebre, escalofríos, sudoración nocturna y pérdida de peso. En fases avanzadas se produce hemoptisis.
- La TB latente es asintomática.
- Los datos de la exploración física son con frecuencia inespecíficos en pacientes con una TB.

Criterios diagnósticos

- El diagnóstico de TB pulmonar activa se establece mediante la identificación en el laboratorio de bacilos acidorresistentes en la muestra de esputo, con un resultado positivo para el ácido nucleico del complejo *Mycobacterium tuberculosis* o demostrando en cultivo la presencia de *M. tuberculosis.*
- La TB pulmonar con cultivo negativo se diagnostica cuando existen síntomas de TB activa, sin diagnóstico alternativo y con mejoría clínica con el tratamiento tuberculoestático. No se puede emplear la prueba de TB cutánea (PPD) para descartar este diagnóstico en la infección activa.
- La TB latente se diagnostica cuando la prueba PPD es positiva (tabla 5-16) o con la prueba de liberación de interferón-γ (se prefiere esta en pacientes que han recibido la vacuna de bacilo Calmette-Guérin).

Diagnóstico diferencial

- El diagnóstico diferencial incluye las infecciones por micobacterias no tuberculosas, las infecciones por hongos, los tumores malignos, los abscesos pulmonares, la embolia séptica y la vasculitis asociada a los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo, dado que todos estos procesos pueden cursar con lesiones cavitadas pulmonares y síntomas sugestivos de TB.

Pruebas diagnósticas

Pruebas de laboratorio

- La prueba de referencia para diagnosticar la TB es el esputo emitido mediante tos natural, inducido u obtenido por broncoscopia.[26]

TABLA 5-16 INTERPRETACIÓN DE LA PRUEBA CUTÁNEA DE LA TUBERCULINA

Tamaño de la reacción (mm)	Grupo de riesgo
≥ 5	VIH, contacto estrecho con un caso de TB activa, RT compatible con TB, inmunodeprimidos que reciben fármacos frente a TNF
≥ 10	Diálisis, diabetes, < 90 % del PCI, ADVP, linfoma, leucemia, cáncer de cabeza/cuello, niños ≤ 4 años, extranjeros nacidos en países de mayor incidencia, pacientes de alto riesgo, como trabajadores sanitarios, presos, indigentes
≥ 15	Personas sanas sin factores de riesgo de TB

ADVP, adictos a drogas por vía parenteral; PCI, peso corporal ideal; RT, radiografía de tórax; TB, tuberculosis; TNF, factor de necrosis tumoral.

- Se debe realizar la prueba de amplificación de ácidos nucleicos en todos los pacientes que tienen bacilos acidorresistentes en el esputo.
- En los pacientes con sospecha o confirmación de TB, los requisitos mínimos para interrumpir el aislamiento respiratorio son: 1) tres esputos negativos para bacilos acidorresistentes (BAR) en días distintos; 2) tratamiento de la TB durante al menos 2 semanas, **y** 3) respuesta clínica al tratamiento.
- Es necesario obtener una muestra de esputo para BAR y cultivo cada 2 semanas hasta que se consiga un resultado negativo, y posteriormente todos los días hasta obtener tres resultados negativos. A continuación, se debe solicitar una muestra de esputo para BAR y cultivo mensual hasta que el cultivo resulte negativo.
- En todos los pacientes con sospecha o confirmación de TB se debe solicitar la determinación del VIH.
- Se ha de solicitar una determinación basal de transaminasas hepáticas, fosfatasa alcalina, creatinina y recuento plaquetario. Estos valores no se tienen por qué repetir salvo que se encuentren alterados o en aquellos pacientes con alto riesgo de sufrir alteraciones en los mismos.
- Se debe solicitar un estudio basal de agudeza visual y diferenciación del color y, posteriormente, monitorizarlo una vez al mes en todos los enfermos tratados con etambutol (ETB).

TRATAMIENTO

- El tratamiento observado directamente se considera el tratamiento habitual de referencia.[26]
- En la tabla 5-17 se resumen los regímenes terapéuticos para la TB pulmonar con cultivo positivo.[26]
- En la figura 5-2 se recoge un algoritmo terapéutico para la TB pulmonar con cultivo negativo.
- Se deben encontrar datos de mejora radiológica en la radiografía de tórax a los 2 meses.

- Se debe realizar un seguimiento clínico mensual para verificar el cumplimiento del tratamiento y valorar efectos secundarios, como las alteraciones visuales secundarias a ETB.

TABLA 5-17 RÉGIMEN TERAPÉUTICO PARA LA TUBERCULOSIS

Fase inicial de 8 semanas			Fase de continuación				
Régimen	**Fármacos**	**Administración**	**Régimen**	**Fármacos**	**Administración (días/semana)**	**Duración mínima (semanas)**	**Observaciones adicionales**
1 (VIH y convencional)	INH/RIF/PZA/ETB	7 días/semana o 5 días/semana × 8 semanas	1a (cualquier CD4)	INH RIF	5-7	18	Preferido en pacientes con el VIH y convencionales
			1b (CD4 > 100)	INH RIF	2	18	
2 (régimen convencional)	INH/RIF/PZA/ETB	5-7 días/semana × 2 semanas y luego 2 días/semana × 6 semanas	2a	INH RIF	2	18	Evite el uso en pacientes con el VIH
3 (3 días/semana)	INH/RIF/PZA/ETB	3 días/semana × 8 semanas	3a	INH RIF	3	18	Régimen alternativo
4 (tres fármacos)	INH/RIF/ETB	5-7 días/semana × 8 semanas	4a	INH RIF	5-7	31	Solicite consejo de expertos antes de comenzarlo
			4b	INH RIF	2		

ETB, etambutol; INH, isoniazida; PZA, pirazinamida; RIF, rifampicina.

Adaptado de Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of tuberculosis. American Thoracic Society; CDC; Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep*. 2003;52:1-77.

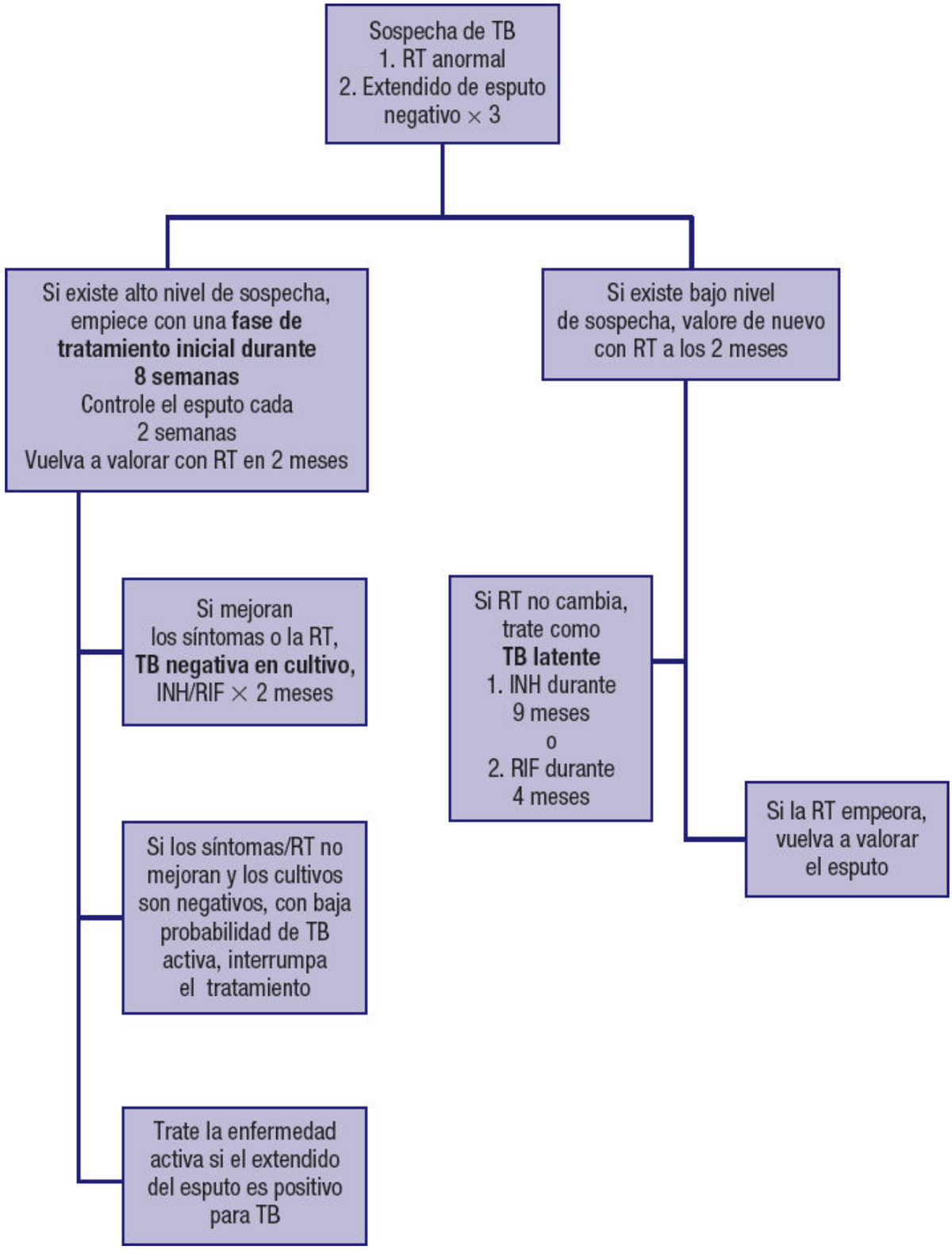


FIGURA 5-2 Algoritmo de tratamiento de una sospecha de tuberculosis con cultivos negativos.

INH, isoniazida; RIF, rifampicina; RT, radiografía de tórax; TB, tuberculosis.

- Todos los pacientes con el VIH que reciben tratamiento antirretrovírico de gran actividad (TARGA) y en los que se sospecha una TB deben ser valorados por un especialista en VIH, que

debe decidir el tratamiento farmacológico más adecuado, dado el riesgo de reacciones farmacológicas complejas, sobre todo con RIF y rifapentina.

- La TB extrapulmonar debe ser tratada durante 6-9 meses, y estos regímenes deben incluir isoniazida (INH)/RIF; la meningitis necesita tratamiento durante 9-12 meses. Se deben añadir corticoesteroides en pacientes con meningitis o pericarditis tuberculosas.
- Es preciso modificar los regímenes de dosificación de pirazinamida y ETB en los pacientes con una nefropatía terminal sometidos a hemodiálisis. Los regímenes tuberculoestáticos en los pacientes con disfunción hepática también deben ser elegidos de forma muy cuidadosa. Es frecuente que los pacientes que no tienen una elevación de las aminotransferasas significativa puedan recibir fármacos hepatotóxicos con una estrecha monitorización.
- Se recomienda administrar suplementos de piridoxina (25-50 mg diarios) a los pacientes que reciben INH.
- No son raros los efectos secundarios de estos fármacos. La tabla 5-18 recoge los más frecuentes.

TABLA 5-18 MANEJO DE LOS EFECTOS SECUNDARIOS DEL TRATAMIENTO TUBERCULOESTÁTICO

Efecto secundario	Fármaco	Tratamiento
Náuseas/molestias digestivas	RIF RPT	Compruebe las PFH. Siga con los fármacos y adminístrelos con alimentos si las PFH son normales
Hepatitis inducida por fármacos (AST 3× LSN con síntomas o AST 5× LSN sin síntomas)	INH RIF **PZA**	Interrumpa INH/RIF/PZA, cambie por un fármaco de segunda línea: ETB, SM, amikacina, kanamicina, capreomicina, FQ Plantéese pruebas de hepatitis Valore los antecedentes de exposición a hepatotoxinas Reinicie INH, RIF y PZA en orden secuencial tras mejora de las transaminasas
Fiebre, deterioro de los datos radiológicos o síntomas en paciente con el VIH	TARGA	Descarte un proceso secundario Exacerbación en probable relación con síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria si inicio reciente de TARGA Siga tratamiento, alivio sintomático En casos graves, se ha empleado prednisona

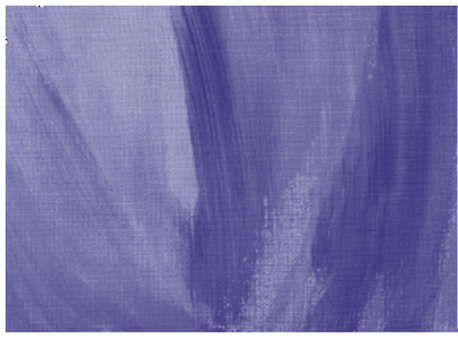
AST, aspartato aminotransferasa; ETB, etambutol; FQ, fluoroquinolona; INH, isoniazida; LSN, límite superior de la normalidad; PFH, pruebas de función hepática; PZA, pirazinamida; RIF, rifampicina; RPT, rifapentina; SM, estreptomicina; TARGA, tratamiento antirretrovírico de gran actividad.

Adaptado de Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of tuberculosis. American Thoracic Society; CDC; Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep.* 2003;52:1-77.

BIBLIOGRAFÍA

1. Choby BA. Diagnosis and treatment of streptococcal pharyngitis. *Am Fam Physician.* 2009;79:383-390.

2. Centor RM, Witherspoon JM, Dalton HP, et al. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. *Med Decis Making.* 1981;1:239-246.
3. McIsaac WJ, White D, Tannenbaum D, Low DE. A clinic score to reduce unnecessary antibiotic use in patient with sore throat. *CMAJ.* 1198;158:75-83.
4. Frantz TD, Rasgon BM, Quesenberry CP. Acute epiglottitis in adults: analysis of 129 cases. *JAMA.* 1994;272:1358-1360.
5. Carey MJ. Epiglottitis in adults. *Am J Emerg Med.* 1996;14:421-424.
6. Ng HL, Sin LM, Li MF, et al. Acute epiglottitis in adults: a retrospective review of 106 patients in Hong Kong. *Emerg Med J.* 2008;25:253-255.
7. *Haemophilus influenzae* infections. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. *Red Book 2009: Report of the Committee on Infectious Diseases.* 28th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009:314-321.
8. Fokkens W, Lund V, Mullov J. EP3OS 2007: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology.* 2007;45:97-101.
9. Dykewicz MS, Hamilos DL. Rhinitis and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:S103-S115.
10. Rosenfeld RM. Clinical practice guideline on adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;137:365-377.
11. Hickner JM, Bartlett JG, Besser RE, et al. Principles of appropriate antibiotic use for acute rhinosinusitis in adults: background. *Ann Intern Med.* 2001;134:498-505.
12. Ahovuo-Saloranta A, Borisenko OV, Kovanen N, et al. Antibiotics for acute maxillary sinusitis. *Cochrane Database Syst Rev.* April 2008;(2):CD000243.
13. Slavin RG, Spector SL, Bernstein IL, et al. The diagnosis and management of sinusitis: a practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:S13-S47
14. Piccirillo JF. Acute bacterial sinusitis. *N Engl J Med.* 2004;351:902-910.
15. Piccirillo JF, Mage DE, Frisse ME, et al. Impact of first-line vs second-line antibiotics for the treatment of acute uncomplicated sinusitis. *JAMA.* 2001;286:1849-1856.
16. Zalmanovici A, Yaphe J. Intranasal steroids for acute sinusitis. *Cochrane Database Syst Rev.* October 2009;(4):CD0051.
17. Gonzales R, Sande MA. Uncomplicated acute bronchitis. *Ann Intern Med.* 2000;133:981-991.
18. Smucny J, Fahey T, Becker L, Glazier R. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(4):CD0000245.
19. Marrie TJ, Huang JQ. Epidemiology of community-acquired pneumonia in Edmonton, Alberta: an emergency department based study. *Can Respir J.* 2005;12:139-142.
20. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 1997;336:243-250.
21. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis.* 2007;44(suppl 2):S27-S72.
22. Lim WS, van Der Eerden MM, Liang R, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax.* 2003;58:377-382.
23. Niederman MS, Craven DE, Bonten MJ, et al. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:388-416.
24. Monto AS, Whitley RJ. Seasonal and pandemic influenza: a 2007 update on challenges and solutions. *Clin Infect Dis.* 2008;46:1024-1031.
25. Fiore AE, Shay DK, Broder K, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (AICP) 2009. *MMWR Recomm Rep.* 2009;58:1-52.
26. Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of tuberculosis. American Thoracic Society; CDC; Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep.* 2003;52:1-77.



Infecciones del tubo digestivo y de la vía hepatobiliar

6

Zhuolin Han y Erik R. Dubberke

INFECCIONES DE LA CAVIDAD ORAL

GINGIVOESTOMATITIS HERPÉTICA

PRINCIPIOS GENERALES

- La gingivoestomatitis herpética está causada por el virus del herpes simple de tipo 1 (VHS-1) y, en ocasiones, por el VHS-2.
- Se trata de una enfermedad de niños y adultos, aunque también puede aparecer en lactantes.

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

- Las manifestaciones de la gingivoestomatitis herpética van desde unas úlceras dolorosas sin manifestaciones sistémicas hasta fiebre, odinofagia, malestar y adenopatías regionales.
- La infección primaria es más grave que la enfermedad recidivante.
- El dolor aparece 1-2 días antes que las lesiones orales, que son úlceras pequeñas de 2-4 mm de diámetro de base eritematosa. Los síntomas persisten durante 2-3 días, aunque las vesículas pueden tardar hasta 2-3 semanas en resolverse.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial incluye la herpangina, la varicela, el herpes zóster, la enfermedad mano-boca-pie, las úlceras aftosas, el síndrome de Behçet, la neutropenia cíclica y el eritema multiforme.

Pruebas diagnósticas

En la muestra obtenida de las úlceras se puede realizar inmunofluorescencia directa, reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o cultivo para virus.

TRATAMIENTO

El tratamiento es eficaz si se inicia de forma precoz. Se administra aciclovir, 400 mg p.o., cada 8 h durante 7-10 días.

HERPANGINA

PRINCIPIOS GENERALES

- La herpangina se produce por el virus de Coxsackie y el echovirus, que producen unas vesículas orofaríngeas características en la unión entre el paladar blando y duro.
- La enfermedad afecta fundamentalmente a niños y adolescentes y cursa en brotes epidémicos durante el verano.

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

- La enfermedad suele ser leve, pero a veces aparecen fiebre, cervicalgia, odinofagia y cefalea.
- Las lesiones son múltiples pápulas blanquecinas pequeñas sobre una base eritematosa, que se rompen de forma espontánea en 2-3 días y rara vez duran > 1 semana. Estas lesiones son más vesiculares y están menos inflamadas que en la gingivoestomatitis herpética.
- Las adenopatías cervicales son poco frecuentes.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial incluye VHS, enfermedad mano-boca-pie y mononucleosis infecciosa.

Pruebas diagnósticas

- El diagnóstico se establece mediante cultivo de un frotis estéril de las vesículas.
- La PCR es más sensible que el cultivo y se emplea de forma generalizada.

TRATAMIENTO

El tratamiento corresponde exclusivamente a analgésicos tópicos.

CANDIDIASIS ORAL

Véase el capítulo 13.

INFECCIONES DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES

PRINCIPIOS GENERALES

- Las infecciones de las glándulas salivales suelen ser víricas e incluyen las producidas por los virus de la parotiditis, paragripal, Coxsackie, echovirus, Epstein-Barr (VEB) y VIH, aunque también existen infecciones bacterianas.
- Los factores de riesgo de la parotiditis bacteriana incluyen la edad avanzada, la diabetes, la deshidratación, los fármacos anticolinérgicos, la administración de diuréticos y la mala higiene bucal.
- Participan *Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Streptococcus viridans, Haemophilus influenzae* y, con menos frecuencia, micobacterias.

DIAGNÓSTICO

Manifestaciones clínicas

- La parotiditis vírica se asocia a una tumefacción dolorosa de las glándulas parótidas, de aparición gradual, y puede ser unilateral o bilateral.
- La parotiditis se puede asociar a orquitis y/o meningoencefalitis.
- La parotiditis bacteriana suele debutar con dolor, tumefacción e induración de aparición rápida.
- La palpación manual de la glándula resulta dolorosa y puede ocasionar secreción de pus por el conducto.

Pruebas diagnósticas

- Se debe enviar material de las secreciones para cultivo de virus y bacterias.
- El aumento de los títulos de anticuerpos frente al virus de la parotiditis durante la convalecencia es diagnóstico.
- Las infecciones por micobacterias no tuberculosas de la parótida cursan con una tumefacción unilateral indurada e indolora de la parótida, que se puede diferenciar de los tumores malignos con punción aspiración con aguja fina para estudio citológico y cultivo.

TRATAMIENTO

- El tratamiento de la parotiditis vírica es sintomático.
- Las infecciones bacterianas deben ser tratadas con antibióticos, como oxacilina, 2 g i.v. cada 4 h, para *S. aureus* sensible a la meticilina o vancomicina para *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM).
- El drenaje del conducto se debe facilitar mediante masaje manual. Es raro que se necesite un drenaje quirúrgico.

- El tratamiento incluye la resección en las infecciones por micobacterias no tuberculosas y tratamiento tuberculoestático convencional en las infecciones por *Mycobacterium tuberculosis.*

INFECCIONES ESOFÁGICAS

ESOFAGITIS POR *CANDIDA*

Véase el capítulo 13.

ESOFAGITIS VÍRICA

PRINCIPIOS GENERALES

- Entre las causas víricas frecuentes destacan el VHS-1, el citomegalovirus (CMV) y el virus de la varicela-zóster (VVZ).
- La esofagitis vírica suele afectar a pacientes inmunodeprimidos, pero en algunos huéspedes inmunocompetentes se producen infecciones por el VHS-1.
- El VHS infecta el epitelio escamoso del esófago e induce las típicas vesículas herpéticas dolorosas de base eritematosa.
- El CMV infecta los fibroblastos subepiteliales y las células endoteliales.

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

- Un síntoma de presentación habitual en la esofagitis por el VHS es la odinofagia grave de aparición súbita. Los pacientes también pueden presentar náuseas, vómitos y dolor retroesternal persistente. La afectación cutánea y el herpes labial pueden anteceder o aparecer de forma simultánea a la infección esofágica.
- Los síntomas son más graduales en la esofagitis por CMV. Pueden aparecer fiebre, náuseas, vómitos, dolor epigástrico, diarrea y adelgazamiento, pero la disfagia y la odinofagia son menos habituales.
- La esofagitis por el VVZ es muy infrecuente. La aparición simultánea de lesiones cutáneas por zóster (culebrilla) es útil para establecer el diagnóstico de esofagitis por el VVZ.

Diagnóstico diferencial

- Entre las infecciones menos frecuentes se incluyen criptococosis, histoplasmosis, tuberculosis y criptosporidiosis.
- Las causas no infecciosas son linfomas, sarcoma de Kaposi, carcinoma epidermoide, esofagitis péptica, úlceras aftosas, mucositis por fármacos, ingesta de corrosivos, mucositis en relación con quimioterapia y esofagitis ulcerativa idiopática del sida.

Pruebas diagnósticas

- El diagnóstico se establece mediante endoscopia con cultivo o PCR para virus y estudio citológico o histológico de muestras de cepillado o biopsias de los márgenes (VHS) o de la base (CMV) de la úlcera.
- Las lesiones herpéticas vesiculosas en el tercio medio o distal del esófago aparecen de forma precoz y se descaman dejando unas úlceras definidas, de bordes sobreelevados.
- El CMV se asocia a unas úlceras poco profundas extensas y grandes en el esófago distal.

TRATAMIENTO

- El VHS se trata con aciclovir, 400 mg p.o. cinco veces al día, famciclovir, 250 mg p.o. cada 8 h, o valaciclovir, 500 mg p.o. cada 8 h, durante 14-21 días. En los pacientes que no pueden tragar se debería emplear aciclovir i.v., 5 mg/kg cada 8 h. En pacientes inmunocompetentes se puede encontrar la resolución espontánea en 1-2 semanas.
- El CMV se trata con ganciclovir, con una dosis de inducción de 5 mg/kg i.v. cada 12 h durante 21-28 días o hasta la resolución de los signos y síntomas. Se puede administrar valganciclovir p.o., 900 mg cada 12 h, si el paciente puede tragar. El foscarnet es una alternativa para la esofagitis por CMV resistente al ganciclovir.
- La esofagitis por el VVZ se puede tratar con aciclovir o famciclovir.

INFECCIONES GÁSTRICAS

GASTRITIS POR *HELICOBACTER PYLORI*

PRINCIPIOS GENERALES

- La infección por *Helicobacter pylori* produce una gastritis crónica activa, es la causa principal de úlceras duodenales y gástricas, y supone un factor de riesgo para el desarrollo de adenocarcinoma y linfoma gástrico.
- Otras causas infecciosas de gastritis son poco frecuentes y afectan a inmunodeprimidos.
- *H. pylori* es un bacilo espirilado gramnegativo productor de ureasa.
- La infección por *H. pylori* se asocia a > 90 % de las úlceras duodenales y al 80 % de las úlceras gástricas. La infección crónica se asocia a un riesgo entre 2 y 6 veces superior de cáncer gástrico y linfoma MALT (del tejido linfoide asociado a las mucosas).

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

- Los pacientes pueden tener una gastritis crónica activa, una gastritis crónica persistente o una gastritis atrófica.

- La mayoría de los pacientes están asintomáticos.
- Los síntomas incluyen molestias epigástricas con sensación urente. Es menos frecuente la aparición de náuseas, vómitos y anorexia. Los pacientes pueden sangrar, y esto se asociaría con signos y síntomas de anemia.

Pruebas diagnósticas

- Se deberían realizar pruebas para *H. pylori* solo si se plantea administrar tratamiento.
- Se deberían suspender los inhibidores de la bomba de protones (IBP) durante al menos 2 semanas y los antibióticos durante al menos 4 semanas antes de todas las pruebas, salvo la serología.
- Las pruebas no invasivas incluyen pruebas de anticuerpos, la prueba de la ureasa en aliento y la determinación de antígenos en heces; estas dos últimas resultan útiles para valorar el éxito del tratamiento.
  - Los anticuerpos IgG frente a *H. pylori* tienen una sensibilidad y especificidad del 85 y 79 %, respectivamente.[1]
  - Sin embargo, la serología detecta la exposición a *H. pylori,* no necesariamente la infección activa.
- La endoscopia se realiza para obtener una muestra de biopsia de la mucosa, para la prueba de ureasa rápida y para estudio histológico y cultivo.
  - La endoscopia también permite confirmar la curación de las úlceras gástricas y descartar malignidad.
  - La endoscopia es obligatoria en pacientes > 55 años, cuando existe anemia y en aquellos con pérdida de peso, hemorragia digestiva o masa palpable.

TRATAMIENTO

- Los tratamientos primarios recomendados incluyen los siguientes:[1]
  - Triple terapia basada en claritromicina: un IBP, 500 mg de claritromicina cada 12 h y 1 g de amoxicilina cada 12 h o 500 mg de metronidazol cada 12 h.
  - Cuádruple terapia basada en bismuto: un IBP o bloqueante H2 (ranitidina, 150 mg p.o. cada 12 h), bismuto, 525 mg p.o. cada 6 h, metronidazol, 250 mg p.o. cada 6 h y tetraciclina, 500 mg p.o. cada 6 h.
- La duración del tratamiento oscila entre 10 y 14 días.
- La frecuencia de erradicación oscila entre el 70 y el 85 % para las terapias basadas en la claritromicina y entre el 75 y el 90 % para las basadas en el bismuto. Si el tratamiento falla, se debería volver a tratar con un régimen distinto.[1]
- Los fracasos del tratamiento se asocian a un mal cumplimiento por parte de los pacientes y resistencias antibióticas, sobre todo tras exposición previa a los mismos.
- Se debería comentar con el paciente los efectos secundarios del tratamiento y la importancia del cumplimiento.

INFECCIONES INTESTINALES

DIARREA INFECCIOSA AGUDA

PRINCIPIOS GENERALES

- La diarrea se define como la eliminación de tres o más deposiciones sueltas o acuosas diarias o por una reducción evidente de la consistencia y aumento de la frecuencia respecto de la situación basal de cada persona.
- La diarrea infecciosa se puede producir por virus, bacterias y, con menos frecuencia, protozoos.
- La diarrea aguda es un episodio de diarrea de duración ≤ 14 días y, en general, tiene una causa infecciosa.
- Las infecciones víricas son la causa más frecuente.
- Si la diarrea persiste durante > 3 días, las bacterias serán la causa más probable.

DIAGNÓSTICO

Manifestaciones clínicas

- Son importantes la anamnesis y la exploración física detalladas. Se debe obtener información sobre los antecedentes de uso de antibióticos, los viajes recientes o a países lejanos, la duración de la diarrea, la intensidad de la pérdida de peso, las fuentes de agua, las diversiones o la profesión, las mascotas, los fármacos, la exposición familiar y la dieta.
- La diarrea infecciosa puede ser inflamatoria o no inflamatoria.
- La mayor parte de los casos son **no inflamatorios,** sin presencia de leucocitos o sangre en las heces, lo que sugiere una causa bacteriana enterotóxica, vírica o por un parásito no invasivo. Los patógenos incluyen *Escherichia coli* enterotoxígena, *E. coli* enteroagregativa, *E. coli* enteroinvasiva, *Vibrio cholerae* y virus.
- La diarrea **inflamatoria** afecta al colon y, en ocasiones, al tercio distal del intestino delgado.
  - Los síntomas incluyen fiebre, diarrea de poco volumen con moco y sangre, escalofríos, dolores cólicos abdominales y tenesmo. La fiebre, el tenesmo y la diarrea sanguinolenta son típicas de la disentería.
  - Los patógenos bacterianos más frecuentes en el síndrome disentérico son *Campylobacter, Salmonella* no tifoidea, *Shigella* y *E. coli* productora de toxina Shiga, como O157:H7.
  - Otros microorganismos menos frecuentes incluyen especies de *Aeromonas, Vibrio* distintos del cólera y *Yersinia enterocolitica.*
- Los factores de riesgo de muerte por diarrea incluyen la malnutrición, la inmunodepresión, las edades extremas de la vida y las complicaciones, como deshidratación, neumonía, sepsis y desarrollo de síndrome hemolítico urémico (SHU).

Diagnóstico diferencial

Las causas no infecciosas de diarrea incluyen fármacos, alergias alimentarias, enfermedades digestivas primarias, como la enfermedad inflamatoria intestinal, la tirotoxicosis y el síndrome carcinoide.

Pruebas diagnósticas

- En los pacientes no hospitalizados con síntomas leves a moderados (< 5 deposiciones diarias), que no presentan fiebre, náuseas, vómitos ni dolor cólico, está indicado el tratamiento de soporte. Es poco probable que el coprocultivo aporte utilidad clínica, aunque puede ser útil para identificar los brotes.
- Todos los demás pacientes deben realizarse pruebas, incluida determinación de leucocitos en las heces, coprocultivo, análisis de parásitos, determinación de antígenos o toxinas en las heces.
- El estudio de las heces para identificar **leucocitos y sangre oculta** está indicado en todos los pacientes con fiebre y diarrea moderada a grave.
  - La presencia de numerosos leucocitos indica un patógeno invasivo entérico, como *Shigella, Salmonella, Campylobacter, Y. enterocolitica, Aeromonas hydrophila, Vibrio parahaemolyticus, E. coli* enteroinvasiva o *E. coli* enterohemorrágica.
  - Las células mononucleares indican fiebre tifoidea o disentería amebiana.
  - Si la determinación de leucocitos en heces es positiva, se deberá hacer el coprocultivo.
- Está indicado el estudio de **huevos y parásitos** en las heces en todos los pacientes que lleven con diarrea durante > 2 semanas, que hayan viajado a países en vías de desarrollo, que beban agua de estanque, homosexuales o positivos para el VIH.
  - Los brotes de *Cryptosporidium* se han vinculado a fuentes de suministro de agua municipal contaminadas y piscinas comunitarias.
  - Se necesitan tinciones especiales para identificar los trofozoítos de amebas, *Cryptosporidium, Isospora* y *Microsporidia,* por lo que se debe especificar el organismo que se desea buscar.
- Las **pruebas antigénicas en heces** permiten identificar *Isospora, Giardia, Cryptosporidium* y *Entamoeba histolytica.*
- La **determinación de toxinas en heces** permite identificar la toxina de *Clostridium difficile* y la toxina semejante a Shiga.
- Los **coprocultivos** identifican los patógenos bacterianos más frecuentes, como las especies de *Campylobacter, Salmonella* y *Shigella.*
  - La mayor parte de los laboratorios de microbiología emplean la «regla de los 3 días». Es poco probable que los pacientes que desarrollan una diarrea tras 3 días de ingreso hospitalario sufran una diarrea de origen bacteriano distinto de *C. difficile* o parasitario, por lo que no se recomienda realizar coprocultivos ni estudios para buscar huevos y parásitos.
  - Las excepciones a esta regla serían los pacientes ≥ 65 años o aquellos que sufren comorbilidades, neutropenia e infección por el VIH, en los que se debe realizar cultivo a pesar de que la diarrea persista ≥ 3 días después del ingreso.
- Los **hemocultivos** deben realizarse en pacientes graves en los que se sospeche una salmonelosis o en cualquier inmunodeprimido.
- La **endoscopia** es útil para identificar la amebiasis, descartar una enfermedad inflamatoria intestinal o cuando las demás técnicas no permiten identificar patógenos.

TRATAMIENTO

- La clave del tratamiento es la reposición hidroelectrolítica.
- Es útil modificar la dieta; estos cambios incluyen una dieta exenta de lactosa, almidón y cereales, galletas saladas y sopa.

- El tratamiento sintomático con fármacos espasmolíticos, como loperamida y sulfato de bismuto, permite reducir el número de deposiciones. **Los espasmolíticos se deberían evitar en presencia de síntomas de disentería,** dado que podrían empeorar el cuadro.
- Es útil administrar antibioticoterapia en pacientes con disentería febril.
  - La administración de ciprofloxacino, 500 mg p.o. cada 12 h durante 3 días, es útil en adultos.
  - Se recomienda una dosis única de azitromicina, 1 g p.o., en las infecciones por *Campylobacter* resistente a las quinolonas.
  - **Los antibióticos están contraindicados en la diarrea provocada por *E. coli* enterohemorrágica,** como *E. coli* O157:H7, dado que podrían aumentar el riesgo de SHU y no reducen la duración de la diarrea.[2,3]

DIARREA INFECCIOSA CRÓNICA

PRINCIPIOS GENERALES

- El término diarrea crónica alude a la presencia de síntomas diarreicos durante ≥ 30 días. La mayor parte de las diarreas crónicas no son de origen infeccioso, pero en este apartado se analizan las causas infecciosas de este proceso.
- El sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado (SBID) se debe al aumento del número de bacterias en el intestino delgado en relación con la estasis intestinal.
- Los factores que predisponen al SBID son el síndrome del intestino corto, la pancreatitis crónica, la fístula intestinal, la aclorhidria, el síndrome del asa ciega, la hepatopatía y la inmunodeficiencia.

DIAGNÓSTICO

- El SBID se manifiesta como una diarrea acuosa de patrón de intestino delgado, con deposiciones poco frecuentes, de gran volumen, con flatulencia, gases, mala absorción y dolor periumbilical.
- En general, no aparecen fiebre ni síntomas sistémicos.
- La anamnesis, los datos de imagen y los cultivos cuantitativos para aerobios y anaerobios del contenido del intestino delgado proximal obtenido mediante endoscopia alta son útiles.
- La cobalamina sérica suele estar reducida, mientras que el folato sérico está aumentado.

TRATAMIENTO

- Cuando existe estasis intestinal, se pueden emplear fármacos para estimular la motilidad.
- El tratamiento antimicrobiano debe cubrir aerobios y anaerobios, como **amoxicilinaclavulanato,** 500 mg p.o. cada 8 h u 875 mg cada 12 h durante 2 semanas. Las recaídas son frecuentes.
- Pueden ser necesarias la cirugía y la administración de vitaminas.

GIARDIASIS

Véase el capítulo 17.

CRIPTOSPORIDIOSIS, MICROSPORIDIOSIS Y CICLOSPORIASIS

Véase el capítulo 13.

ENFERMEDADES TRANSMITIDAS POR LOS ALIMENTOS

PRINCIPIOS GENERALES

- Las enfermedades transmitidas por los alimentos se deben a la ingesta de alimentos contaminados por microorganismos patógenos, toxinas o sustancias químicas (tabla 6-1).
- La mayor parte de las enfermedades transmitidas por los alimentos provocan vómitos y/o diarrea y se suelen denominar intoxicaciones alimentarias.

TABLA 6-1 MICROORGANISMOS FRECUENTES QUE PRODUCEN ENFERMEDADES TRANSMITIDAS POR ALIMENTOS

Microorganismo	Alimentos
Staphylococcus aureus	Jamón, aves, ensalada de huevo, pasteles
Bacillus cereus	Arroz frito, carne, verduras
Clostridium perfringens	Ternera, aves, alimentos mejicanos
Escherichia coli O157:H7	Ternera cruda, leche no cocida
Salmonella	Aves, ternera, huevos, productos lácteos
Shigella	Ensalada de huevo, ensalada de patata, lechuga
Campylobacter jejuni	Leche no cocida, aves (primavera, verano)
Vibrio cholerae	Marisco
Yersinia enterocolitica	Leche, tofu, cerdo
E. coli enteroinvasiva	Queso
E. coli enterotoxígena	Ensalada, queso, salchichas, marisco, hamburguesas
Clostridium botulinum	Verduras, frutas (sobre todo envasadas de forma doméstica), pescado

DIAGNÓSTICO

Manifestaciones clínicas

- Es importante determinar el momento de aparición de los síntomas en relación con la exposición al alimento.
  - La aparición de náuseas, vómitos y diarrea en la primera hora posterior a la ingesta de marisco sugieren una enfermedad por neurotoxina del marisco, intoxicación por escombroides o intoxicación por ciguatoxina.
    - La intoxicación por escombroides debuta como una reacción histamínica, con enrojecimiento, cefalea, mareo, urticaria y síntomas digestivos, que se resuelve en 12 h.
    - La intoxicación por ciguatoxina cursa con dolor cólico abdominal y diarrea asociada a parestesias periorales.
  - La aparición de náuseas y vómitos en las 1-6 h posteriores a la ingesta sugiere una toxina preformada (*S. aureus* y *Bacillus cereus*). La aparición de dolor cólico abdominal con diarrea sin vómitos en las 8-16 h posteriores a la ingesta se suele relacionar con la producción de toxinas *in vivo* (*B. cereus* y *Clostridium perfringens*).
  - La aparición de dolor cólico abdominal y diarrea acuosa a los 1-3 días sugiere *E. coli* enterotoxígena, *V. parahaemolyticus, V. cholerae, Campylobacter jejuni,* especies de *Salmonella* y especies de *Shigella.* La enfermedad viene mediada por enterotoxinas o citotoxinas. Los síntomas se suelen resolver en 76-92 h, pero pueden persistir durante > 1 semana.
  - La diarrea sanguinolenta sin fiebre a los 3-5 días de la ingesta sugiere *E. coli* enterohemorrágica no invasiva, como *E. coli* O157:H7. La infección se caracteriza por un intenso dolor cólico abdominal con diarrea, que inicialmente es acuosa, pero posterior-mente se hace francamente sanguinolenta. Existe riesgo de desarrollar un SHU.
- Síntomas asociados:
  - La diarrea seguida por fiebre y síntomas sistémicos, como cefalea, dolores musculares y rigidez de nuca, puede sugerir una infección por *Listeria monocytogenes.*
  - Las especies de *Yersinia* provocan una diarrea acuosa en niños de 1 a 5 años, sin embargo pueden confundirse con una apendicitis en los niños mayores y adolescentes.
  - La presencia de náuseas, vómitos, diarrea y parálisis descendente (que debuta como una debilidad de los pares craneales que cursa con disfonía, disfagia, diplopía y visión borro sa, seguida de debilidad muscular e insuficiencia respiratoria) sugiere ingesta de toxina de *Clostridium botulinum.* El sistema sensitivo está intac to.
    - El diagnóstico diferencial incluye síndrome de Guillain-Barré, que se puede desarrollar entre 1 y 3 semanas después de la infección por especies de *Campylobacter.*
    - El síndrome de Guillain-Barré suele cursar como una debilidad/parálisis ascendente con alteraciones sensitivas y trastornos en los estudios de conducción nerviosa.

Pruebas diagnósticas

- Obtenga muestras adecuadas de los pacientes (v. apartado «Diarrea infecciosa aguda: diagnóstico»).
- Además, se debería pedir un cultivo de cualquier resto de alimento y también del entorno en el que se ha preparado el mismo o de los manipuladores, si es posible.
- El botulismo se diagnostica por la detección en el alimento, el suero o las heces de los pacientes de la toxina o de las esporas de *C. botulinum* en el coprocultivo.

TRATAMIENTO

- Está indicado el tratamiento de soporte.
- Se inicia tratamiento cuando esté indicado (v. sección sobre «Diarrea infecciosa aguda: tratamiento»).
- Se debe avisar a los departamentos sanitarios estatales.
- Se debería obtener la antitoxina del botulismo.

DIARREA DEL VIAJERO

PRINCIPIOS GENERALES

- La diarrea del viajero se define como tres o más heces no formadas al día en una persona que haya viajado a un país en vías de desarrollo.
- La infección se adquiere por la ingesta de alimentos o agua con contaminación fecal.
- ***E. coli* enterotoxígena es el patógeno más frecuente,** que produce hasta un tercio de los casos.
- Otros patógenos frecuentes incluyen especies de *Salmonella, Shigella, Campylobacter* y *E. coli* enteroagregante.
- Las causas víricas incluyen norovirus y rotavirus.
- Los parásitos son menos frecuentes y suelen afectar a viajeros durante largos períodos de tiempo.
- La prevención pasa por evitar la fruta y la verdura crudas, el agua no tratada y los cubitos de hielo. Toda el agua debería ser hervida o embotellada. En Estados Unidos, se puede obtener más información en http://www.cdc.gov/travel/ o llamar a 1-877-FYI-TRIP (1-877-394-8747). **La profilaxis antibiótica genera resistencias** y solo se recomienda en pacientes con alto riesgo de morbilidad y mortalidad por la diarrea.

DIAGNÓSTICO

- Pueden aparecer diarrea, anorexia, náuseas, vómitos y dolor cólico abdominal.
- Los pacientes pueden presentar febrícula.
- La enfermedad es autolimitada y suele durar entre 3 y 5 días.
- Algunos pacientes pueden sufrir un síndrome del intestino irritable tras la diarrea.

TRATAMIENTO

- Es importante reponer los líquidos.
- El tratamiento sintomático con subsalicilato de bismuto es eficaz cuando no existe sangre en las heces y la temperatura no es > 38,5 °C.
- En general, no se necesitan antibióticos, pero están indicados en pacientes con síntomas graves (> 4 deposiciones en 24 h), asociados a fiebre y presencia de sangre, moco o pus en las heces.
- El tratamiento habitual es **ciprofloxacino,** 500 mg p.o. cada 12 h durante 3 días. Sin embargo, cada vez aparecen más especies de *Campylobacter* resistentes a las quinolonas, sobre todo en el

sureste asiático y el subcontinente indio. En estas regiones se debería emplear 1 g de azitromicina p.o. en una sola dosis.

FIEBRE ENTÉRICA (FIEBRE TIFOIDEA)

PRINCIPIOS GENERALES

- Varias infecciones entéricas caracterizadas por dolor abdominal y fiebre se distinguen de la diarrea infecciosa aguda. Entre ellas destacan la fiebre entérica, la adenitis mesentérica (que puede confundirse con una apendicitis) y la diarrea con eosinofilia y cólico abdominal.
- La fiebre entérica, que también se conoce como fiebre tifoidea, es una enfermedad sistémica aguda que cursa con fiebre, cefalea y molestias abdominales, y está producida por *Salmonella typhi* y *Salmonella paratyphi.*
- La fiebre tifoidea es prevalente en Asia, África y Latinoamérica.
- Cada vez se encuentran más cepas resistentes a múltiples fármacos (RMF) de *S. typhi* a nivel global.
- Los factores de riesgo de la fiebre tifoidea incluyen la gastrectomía, la hipoclorhidria, las alteraciones de la motilidad intestinal, los antecedentes de antibioticoterapia, la drepanocitosis, la hepatopatía crónica y la deficiencia de linfocitos T CD4+.
- Los microorganismos se ingieren, se multiplican en el tejido linfoide intestinal y se diseminan de forma sistémica a través de la vía linfática o hematógena. El período de incubación oscila entre 5 y 21 días.
- La infección se puede transmitir por vía alimentaria o por el agua.

Prevención

- Se dispone de una vacuna de *S. typhi* cepa TY21a oral viva y también de una vacuna de polisacáridos parenteral Vi. Lamentablemente, su eficacia no es completa y no protegen a los receptores de la infección por *S. paratyphi.*
- Se debe asesorar a los viajeros sobre las precauciones relacionadas con los alimentos y el agua que consumen, incluso si se les vacuna.
- Vivotif Berna® es una vacuna oral que se debe tomar días alternos durante 4 días al menos 2 semanas antes del viaje. No se debería emplear en gestantes ni en pacientes inmunodeprimidos. La vacuna tifoidea oral tiene una eficacia aproximada del 50-80 %.[4-6]
- Typhim Vi® se administra por vía intramuscular en una dosis única. La vacuna resulta segura en inmunodeprimidos, incluidos los pacientes infectados por el VIH. La eficacia es similar a la de la vacuna oral.[5,6] Se administran dosis de refuerzo cada 2-3 años.

DIAGNÓSTICO

Manifestaciones clínicas

- Los síntomas incluyen fiebre de aparición insidiosa, cefalea y dolor abdominal con tos, conjuntivitis y estreñimiento o diarrea.
- Es rara la diarrea pasados unos días.
- La exploración física puede mostrar hipersensibilidad abdominal, hepatoesplenomegalia, manchas rosadas (lesiones tenues, maculopapulares, de color asalmonado, que se blanquean y que afectan principalmente al tronco), bradicardia relativa y cambios del estado mental. Pueden aparecer roncus.
- Las complicaciones incluyen neumonía, endocarditis, osteomielitis, artritis y meningitis.

Diagnóstico diferencial

- Diversos procesos infecciosos y no infecciosos pueden debutar con síntomas parecidos y el diagnóstico diferencial es extenso.
- Dentro del mismo se incluyen las infecciones por *Y. enterocolitica, Yersinia pseudotuberculosis* y *Campylobacter fetus,* además de la tularemia tifoidea.

Pruebas diagnósticas

- Realice múltiples cultivos de sangre, heces y orina. Los cultivos de orina y heces resultan positivos en < 50 % de los pacientes. Cuando los cultivos tienen resultado negativo, se podrá cultivar la médula ósea, ya que puede ser positiva incluso después de comenzar el tratamiento antibiótico.
- La serología resulta útil, aunque el resultado positivo podría indicar una infección previa.
- En ocasiones, la radiografía de tórax muestra infiltrados.
- A menudo están elevadas las pruebas de función hepática, siendo mayor el aumento de las concentraciones de fosfatasa alcalina y transaminasas que de bilirrubina.
- Se puede encontrar piuria y proteinuria en presencia de una glomerulonefritis por inmunocomplejos.

TRATAMIENTO

- La resistencia a antibióticos está aumentando. Se definen *S. typhi* y *S. paratyphi* RMF como cepas resistentes a la ampicilina, el cloranfenicol y la trimetoprima-sulfametoxazol.
- Se podrá emplear una fluoroquinolona (p. ej., **ciprofloxacino,** 500 mg p.o. cada 12 h durante 10 días) o una cefalosporina de tercera generación (**ceftriaxona,** 2 g i.v. diarios durante 1-2 semanas).[7,8]
- En la India se encuentran cada vez más resistencias a las fluoroquinolonas.
- Un régimen alternativo sería **azitromicina,** 1 g diario durante 5 días.[7,8]

DOLOR ABDOMINAL O DIARREA CON EOSINOFILIA

PRINCIPIOS GENERALES

La gastroenteritis eosinófila se puede deber a diversas causas infecciosas, como sobrecrecimiento bacteriano, enfermedad de Whipple e infecciones parasitarias, causadas por *Strongyloides stercoralis, Ascaris lumbricoides,* especies de *Toxocara* (larva migratoria visceral), *Trichinella spiralis,* diversos nematodos y *Cystoisospora (Isospora) belli.*

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

- Pueden aparecer diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos y pérdida de peso.
- También pueden aparecer esteatorrea y enteropatía con pérdida de proteínas, con edema o anasarca.
- En ocasiones se desarrolla una hemorragia digestiva, malabsorción y obstrucción de la salida gástrica.
- Existe eosinofilia periférica hasta en un 75 % de los pacientes.

Diagnóstico diferencial

Las causas no infecciosas incluyen vasculitis, enteritis regional, colitis ulcerosa, alergias alimentarias, lupus eritematoso sistémico, tumores sólidos y linfomas.

Pruebas diagnósticas

- Coprocultivo y determinación de leucocitos, parásitos y cristales de Charcot-Leyden en heces.
- El diagnóstico definitivo se establece mediante endoscopia con biopsias múltiples, dado que la afectación es parcheada.

TRATAMIENTO

- El tratamiento de la infección de base suele ser curativo, aunque los corticoesteroides pueden resultar útiles.
- La estrongiloidosis se trata con ivermectina o albendazol.
- Una dosis única de albendazol es eficaz en casi todos los pacientes con ascariosis.
- En los pacientes con una larva migratoria visceral leve, no es preciso el tratamiento antibiótico. Cuando los síntomas son moderados a graves, se puede plantear administrar albendazol.
- El albendazol se puede emplear como tratamiento de la triquinosis con afectación sistémica.
- El tratamiento de primera línea de la infección por *Cystoisospora* es trimetoprima-sulfametoxazol.

DIARREA/COLITIS ASOCIADA A ANTIBIÓTICOS

PRINCIPIOS GENERALES

- *C. difficile* es un anaerobio obligado formador de esporas grampositivo que aparece en un 3 % de los adultos sanos. Sin embargo, se describen frecuencias de colonización del 10 al 30 % en pacientes hospitalizados.
- **Se debería sospechar la infección por *C. difficile* (ICD) en cualquier paciente con diarrea asociada a la exposición a antibióticos.**
- Los factores de riesgo de ICD incluyen edad avanzada, ingreso hospitalario, quimioterapia oncológica, cirugía digestiva, manipulación del tubo digestivo, como la sonda nasogástrica, y uso de fármacos supresores del ácido. **El factor de riesgo modificable más importante es la exposición a antimicrobianos.**
- La ICD determina una inflamación aguda de la mucosa del colon. La enfermedad se produce por la germinación de las esporas, con colonización, sobrecrecimiento y producción de toxinas. Las cepas patógenas producen toxina A y B o B de forma aislada. Aproximadamente un 10 % de todas las cepas de *C. difficile* no elaboran toxinas ni son patógenas.
- Durante la infección solo se afectan el epitelio y la lámina propia superficial, aunque en los casos más graves se pueden afectar los tejidos profundos. Pueden encontrarse seudomembranas por todo el colon, pero son más graves en el rectosigma. Es rara la afectación ileal, salvo que el paciente tenga una colostomía/ileostomía previas.

DIAGNÓSTICO

Manifestaciones clínicas

- La infección cursa con una diarrea profusa, acuosa o mucoide verdosa, de mal olor y que se acompaña de dolor cólico abdominal, que suele debutar a los 4-10 días de comenzar el tratamiento antibiótico (intervalo de 24 h a 8 semanas).
- Puede identificarse sangre oculta en las heces.
- Los pacientes pueden desarrollar megacolon tóxico, perforación y peritonitis.

Diagnóstico diferencial

- La diarrea osmótica secundaria al uso de antibióticos es más frecuente que la ICD, pero no se asocia a fiebre ni leucocitosis.
- Otros diagnósticos diferenciales incluyen la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la colitis isquémica y las infecciones por otros patógenos intestinales, como *E. coli,* especies de *Salmonella,* especies de *Campylobacter,* especies de *Yersinia* o *Strongyloides.*

Pruebas diagnósticas

- El diagnóstico depende de la detección de la toxina de *C. difficile.*
- Las pruebas de citotoxicidad celular, que detectan la toxina B, los enzimoinmunoanálisis, que detectan las toxinas A y B o la toxina A, y la prueba de PCR, que detecta la toxina A o B, muestran una sensibilidad y especificidad variables.
- Dado el mínimo aumento de los rendimientos y los resultados falsos positivos, no se recomienda repetir las pruebas en múltiples heces.

- La glutamato deshidrogenasa (GDH) de antígenos comunes de *C. difficile* se encuentra en todas las cepas de este organismo, pero su determinación debe seguirse de una prueba para la toxina. Las cepas no toxígenas no producen ICD, y existen otras bacterias que también elaboran GDH.
- La prueba de referencia es el cultivo seguido de la identificación del aislamiento toxígeno, pero se tardan 4 días.
- La endoscopia puede resultar útil, pero solo se identifica la colitis seudomembranosa en la mitad de los casos de ICD.

TRATAMIENTO

- Se debería interrumpir el antibiótico responsable, si se puede.
- La tabla 6-2 recoge el tratamiento antibiótico para la ICD.

TABLA 6-2 TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

Tipo de ICD	Criterios	Tratamiento
Leve a moderada y primer o segundo episodio		Metronidazol, 500 mg p.o. cada 8 h durante 10-14 días
≥ tercer episodio		Vancomicina, 125 mg p.o. cada 6 h durante 10-14 días, planteándose reducir la dosis[a] o un régimen pulsado
Grave	Leucocitosis con > 15 000 células/µl o Creatinina ≥ 1,5 veces las concentraciones premórbidas	Vancomicina, 125 mg p.o. cada 6 h durante 10-14 días
Grave, complicada	Íleon, megacolon, riesgo de perforación inminente, hipotensión o shock	Vancomicina, 125-500 mg p.o. cada 6 h, o enema de vancomicina + metronidazol, 500 mg i.v. cada 8 h. Solicite consulta al cirujano

ICD, infección por *Clostridium difficile*.

[a]Ejemplo de cómo reducir el régimen de vancomicina: 125 mg p.o. cada 8 h durante 1 semana, 125 mg p.o. cada 12 h durante 1 semana, 125 mg p.o. diarios durante 1 semana y luego 125 mg p.o. tres veces a la semana durante 2-8 semanas.

DIVERTICULITIS

PRINCIPIOS GENERALES

- La infección de los divertículos, incluida la extensión a tejidos adyacentes, se puede deber a su obstrucción por un fecalito.
- La inflamación o micropunción de los divertículos puede ser origen de una perforación con formación de un absceso pericólico, formación de fístulas o, con menos frecuencia, peritonitis.
- Los microorganismos suelen ser anaerobios y bacilos gramnegativos facultativos.

DIAGNÓSTICO

- La presentación típica incluye dolor en el cuadrante inferior izquierdo con cambio en el ritmo intestinal.[3]
- Pueden aparecer fiebre, escalofríos, náuseas y vómitos.
- Se describe hemorragia rectal microscópica hasta en un 25 % de los casos.
- En algunos casos se producen shock y peritonitis.
- La tomografía computarizada (TC) permite descartar la formación de abscesos.

TRATAMIENTO

- La diverticulitis inicial no complicada es un proceso básicamente médico, y la clave de su tratamiento es el ayuno absoluto, los líquidos i.v. y el tratamiento antimicrobiano i.v.
- Los regímenes de tratamiento antibiótico i.v. incluyen los siguientes:
  - β-lactámico con inhibidor de β-lactamasa, como ampicilina-sulbactam (3 g cada 6 h) o piperacilina-tazobactam (3 375 g i.v. cada 6 h)
  - Una cefalosporina de tercera generación, como ceftriaxona (1 g i.v. diario) **y** metronidazol (500 mg i.v. cada 8-12 h)
  - Una fluoroquinolona (p. ej., ciprofloxacino, 400 mg i.v. cada 12 h, **o** levofloxacino, 500 mg o 750 mg i.v. diarios) **y** metronidazol (500 mg i.v. cada 8 h)
  - Un carbapenémico, como imipenem (500 mg cada 6 h) o meropenem (1 g cada 8 h) o ertapenem (1 g diario)
- Sea cual sea el tratamiento empírico inicial, el régimen terapéutico se debería replantear tras obtener los resultados del cultivo.
- Los pacientes menos graves pueden recibir tratamiento con 500 mg de ciprofloxacino p.o. cada 12 h **y** 500 mg de metronidazol p.o. cada 8 h durante 10 días.
- En algunos pacientes puede ser necesario el drenaje percutáneo de un absceso.
- Estará indicada la cirugía en los pacientes que no respondan a tratamiento en 48-72 h y que sufran ataques repetidos en la misma localización; en aquellos que tengan complicaciones, como fístulas, obstrucción o perforación, y ante la sospecha de carcinoma.

INFECCIONES PERITONEALES

PERITONITIS PRIMARIA

PRINCIPIOS GENERALES

- La peritonitis primaria (o peritonitis bacteriana espontánea [PBE]) se produce principalmente en pacientes hepatópatas y con ascitis, aunque también puede afectar a pacientes con ascitis de otras causas (p. ej., insuficiencia cardíaca, síndrome nefrótico).
- La PBE es casi siempre monobacteriana.
- **Los microorganismos más frecuentes son *E. coli* y *Streptococcus pneumoniae.***
- El tratamiento con antibióticos profilácticos ha provocado un aumento de las infecciones por estreptococos del grupo *viridans,* SARM y bacilos gramnegativos productores de β-lactamasas de espectro ampliado.
- Otras causas menos frecuentes son el VHS, la histoplasmosis y la coccidioidomicosis.
- Un episodio de PBE con una concentración baja de proteínas en el líquido ascítico < 1,5 g/dl se considera indicación de profilaxis.[9-11]
  - Se emplean norfloxacino, 400 mg p.o. diarios, ciprofloxacino, 750 mg p.o. una vez a la semana, o trimetoprima-sulfametoxazol DS, 1 comprimido p.o. diario.
  - La profilaxis de corta duración con una quinolona o una cefalosporina de tercera generación (ceftriaxona, 1 g i.v. diario durante 7 días) mejora la supervivencia en los pacientes con hemorragia secundaria a varices, independientemente de la presencia de ascitis.[12]

DIAGNÓSTICO

Manifestaciones clínicas

- El dolor abdominal de reciente aparición con datos de sepsis sistémica en un paciente con ascitis crónica sugiere una PBE.
- La presentación puede ser sutil, con deterioro agudo de la función renal, encefalopatía de origen desconocido o febrícula.
- **Se debería mantener un umbral bajo para realizar la paracentesis en los pacientes con una ascitis crónica.**

Pruebas diagnósticas

- El diagnóstico se establece mediante paracentesis, y se debe enviar líquido para cultivo (en envases de hemocultivo para aumentar el rendimiento), recuento celular y recuento diferencial.
- Se deberían pedir hemocultivos, dado que hasta un 75 % de los pacientes tienen bacteriemia.
- El diagnóstico definitivo se establece con un cultivo positivo asociado a un recuento de neutrófilos en el líquido peritoneal > 250 células/mm^3.
- **Dado que los cultivos no siempre son positivos, en los pacientes con ascitis crónicas que tengan recuentos de neutrófilos en el líquido > 250 células/mm^3 se deberían administrar antibióticos.**
- Una infección polimicrobiana junto con la presencia de proteínas > 1 g/dl en el líquido ascítico, una glucosa < 50 mg/dl o una concentración de lactato deshidrogenasa (LDH) > a la sérica sugieren una peritonitis secundaria, y sería preciso solicitar estudios de imagen urgentes para descartar una perforación digestiva.

TRATAMIENTO

- El tratamiento inicial suele incluir una cefalosporina de tercera generación, como ceftriaxona, 2 g i.v. diarios, o levofloxacino o un β-lactámico/inhibidor de β-lactamasa. El tratamiento se puede ajustar según los resultados de los cultivos.
- Se debería mantener el tratamiento durante 7 días si los hemocultivos son negativos o 2 semanas si fueran positivos.
- Las infusiones de albúmina (1,5 g/kg el día 1 y 1 g/kg el día 3) reducen el fracaso renal agudo.[13]
- El tratamiento consigue buenos resultados en la mayor parte de los pacientes cirróticos, sobre todo cuando se inicia de forma precoz y se reconocen microorganismos grampositivos.
- Se observa mal pronóstico en pacientes con insuficiencia renal, hiperbilirrubinemia, hipoalbuminemia y encefalopatía.

PERITONITIS SECUNDARIA

PRINCIPIOS GENERALES

- La infección se produce por la perforación de una víscera digestiva con salida del contenido intestinal hacia el peritoneo o bien por la extensión por contigüidad desde una infección o absceso visceral.
- **La peritonitis secundaria es típicamente polimicrobiana con microorganismos intestinales.**

DIAGNÓSTICO

Manifestaciones clínicas

- Las manifestaciones incluyen dolor abdominal intenso, náuseas, vómitos, anorexia, fiebre, escalofríos y distensión abdominal.
- Los pacientes pueden presentar hipersensibilidad abdominal, ruidos intestinales hipoactivos o ausentes, rebote, defensa y rigidez abdominal.

Pruebas diagnósticas

- Existe bacteriemia hasta en el 20-30 % de los casos.
- Las radiografías abdominales permiten descartar la presencia de aire libre y la obstrucción.
- La TC o la ecografía abdominal permiten descartar el origen de la infección.

TRATAMIENTO

- Se debería empezar la administración de antibióticos de amplio espectro que cubran gramnegativos y anaerobios, y se debería mantener este tratamiento durante un período ≥ 5-7 días.

- Ampicilina-sulbactam, 3 g i.v. cada 6 h, o una cefalosporina de tercera generación con metronidazol funcionan bien (p. ej., ceftriaxona, 1-2 g i.v. diarios, y metronidazol, 500 mg i.v. cada 8 h).
- Es clave el tratamiento quirúrgico del origen, como la reparación de la perforación y la extirpación del material necrótico o infectado.
- El pronóstico depende de la edad del paciente, de la duración de la contaminación peritoneal, de la existencia de cuerpo extraño (p. ej., bilis o secreciones pancreáticas), del proceso intraabdominal primario y de los microorganismos implicados en el cuadro.

PERITONITIS ASOCIADA A LA DIÁLISIS PERITONEAL AMBULATORIA CRÓNICA

PRINCIPIOS GENERALES

- La peritonitis asociada a la diálisis peritoneal ambulatoria crónica tiene una frecuencia promedio de una infección por persona sometida a diálisis peritoneal y año.
- Las infecciones de repetición pueden provocar una peritonitis esclerosante, que puede obligar a interrumpir la diálisis peritoneal ambulatoria.
- Las infecciones se suelen originar por contaminación del catéter por microorganismos de la piel, en general por infecciones en el punto de salida o en el túnel subcutáneo del catéter.
- También puede producirse una bacteriemia transitoria o una contaminación del sistema de infusión del dializado al cambiar las bolsas.
- **Los microorganismos que con frecuencia producen este cuadro son *S. aureus, Staphylococcus epidermidis,* especies de *Streptococcus,* bacilos gramnegativos, anaerobios** y, con menos frecuencia, *M. tuberculosis, Aspergillus, Nocardia* y especies de *Candida.*

DIAGNÓSTICO

- Los pacientes describen dolor abdominal, hipersensibilidad, náuseas, vómitos, fiebre y diarrea.
- El diagnóstico se establece analizando y cultivando el dializado.
- El dializado casi siempre aparece opaco, con un recuento de leucocitos > 100 células/mm^3, del que > 50 % son neutrófilos.
- El cultivo de la ascitis identifica microorganismos > 50 % de las veces.
- Los hemocultivos raras veces son positivos.

TRATAMIENTO

- Se deberían administrar antibióticos intraperitoneales, que cubran tanto grampositivos como gramnegativos.
- Se debería utilizar de forma empírica una cefalosporina de primera generación, como cefazolina (vancomicina si la frecuencia de SARM fuera elevada), y un aminoglucósido o una cefalosporina de tercera generación.

- El tratamiento antibiótico debería ajustarse en función del resultado del cultivo.
- Es posible administrar antibióticos intraperitoneales de forma continua o intermitente con intercambio una vez diaria. Entre los ejemplos de dosificación para la administración intraperitoneal continua pueden mencionarse los siguientes:
  - Vancomicina, 1 g/l de dializado en dosis de carga y luego 25 mg/l de dializado en dosis de mantenimiento.
  - Gentamicina, 8 mg/l en dosis de carga y luego 4 mg/l en mantenimiento.
  - Cefazolina, 500 mg/l en dosis de carga y luego 125 mg/l en mantenimiento.
  - Cefepima, 500 mg/l en dosis de carga y luego 125 mg/l en mantenimiento.
- La mayor parte de los pacientes mejoran en 2-4 días. Si los síntomas persisten > 96 h, debería revalorar al paciente para descartar un origen digestivo.
- En pacientes gravemente enfermos o con hemocultivos positivos, se pueden administrar antibióticos parenterales.
- Según el organismo y la gravedad del trastorno, en algunos casos puede ser necesario retirar el catéter. Esto sucede especialmente en pacientes con peritonitis recidivante o refractaria, peritonitis por hongos y en las infecciones refractarias del catéter.

INFECCIONES BILIARES

COLECISTITIS

PRINCIPIOS GENERALES

- En > 90 % de los casos, la colecistitis se produce por alteraciones del drenaje biliar en relación con la impactación de cálculos en el conducto cístico.
- Puede producirse una colecistitis alitiásica en pacientes que enferman de forma aguda tras una cirugía mayor o por quemaduras.
- **Los microorganismos responsables suelen ser flora intestinal normal, como *E. coli, Klebsiella, Enterobacter,* especies de *Proteus* o *Enterococcus* y anaerobios.**

DIAGNÓSTICO

Manifestaciones clínicas

- Los pacientes suelen referir dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen, que se irradia hacia el hombro y la escápula derechos. Puede aparecer fiebre.
- La presencia de escalofríos y fiebre repetida, con ictericia e hipotensión, sugiere una colangitis. Algunos pacientes debutan con sepsis y alteraciones del estado mental (sobre todo ancianos).
- Las complicaciones de la colecistitis incluyen empiema, gangrena vesicular, colecistitis enfisematosa, abscesos pericolecísticos, abscesos intraperitoneales, colangitis, peritonitis, abscesos hepáticos y bacteriemia.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial incluye el infarto de miocardio, la pancreatitis, la úlcera perforada, la neumonía del lóbulo inferior derecho, la obstrucción intestinal, la colangitis, la hepatitis y las enfermedades del riñón derecho.

Pruebas diagnósticas

- Los pacientes pueden tener una hiperbilirrubinemia con incremento de la fosfatasa alcalina y ligero aumento de las transaminasas.
- Las pruebas de imagen, como la ecografía, la TC o la gammagrafía hepatobiliar con ácido iminodiacético (HIDA) marcada con tecnecio, son diagnósticas.
- La ecografía y la TC pueden mostrar cálculos, engrosamiento de la pared vesicular, dilatación de la luz o líquido alrededor de la misma.
- La gammagrafía HIDA puede mostrar la oclusión del conducto cístico, y en ocasiones no se visualiza la vesícula biliar.

TRATAMIENTO

- El tratamiento incluye reanimación con líquidos i.v. y **antibioticoterapia de amplio espectro, que debe cubrir bacilos gramnegativos y anaerobios.**
- La monoterapia es ampicilina-sulbactam, 3 g i.v. cada 6 h; piperacilina-tazobactam, 3 375 g i.v. cada 6 h, o ertapenem, 1 g i.v. diario.
- Los tratamientos combinados pueden incluir metronidazol, 500 mg i.v. cada 8 h, **más** una cefalosporina de tercera generación, como ceftriaxona, 1 g i.v. cada 24 h, **o** ciprofloxacino, 400 mg i.v. cada 12 h.
- La cirugía inmediata está indicada en la colecistitis enfisematosa, la perforación y la sospecha de abscesos perivesiculares.
- El momento de la intervención quirúrgica es variable para la colecistitis no complicada; en general, se realiza en los 6 días siguientes a la aparición de los síntomas, aunque se puede retrasar hasta 6 semanas si el paciente responde al tratamiento médico. La cirugía más precoz se asocia a menos complicaciones e ingresos hospitalarios.

COLANGITIS

PRINCIPIOS GENERALES

- La colangitis se caracteriza por inflamación o infección del conducto hepático o colédoco.
- La infección puede ser aguda, recidivante, idiopática o por pancreatitis o colecistitis.
- La obstrucción del colédoco provoca congestión y necrosis de la pared del árbol biliar seguida de proliferación bacteriana.
- La obstrucción se debe con frecuencia a cálculos, aunque también se puede relacionar con la presencia de un tumor, pancreatitis crónica, infección parasitaria o complicación derivada de una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.

- Los microorganismos se parecen a los asociados a la colecistitis.

DIAGNÓSTICO

Manifestaciones clínicas

- Los pacientes suelen referir antecedentes de enfermedad vesicular.
- En general, el inicio es agudo.
- La presentación clásica de la tríada de Charcot se describe en aproximadamente un 50 % de los pacientes e incluye fiebre, dolor en el cuadrante superior derecho e ictericia.
- Si aparecen también confusión e hipotensión (péntada de Reynold), la morbilidad y la mortalidad serán importantes.
- Las complicaciones derivadas de la colangitis incluyen bacteriemia, shock, perforación de la vesícula, absceso hepático y pancreatitis.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial incluye colecistitis, abscesos hepáticos, úlcera perforada, pancreatitis, obstrucción intestinal, neumonía del lóbulo inferior derecho e infarto de miocardio.

Pruebas diagnósticas

- Se encuentra leucocitosis importante, hiperbilirrubinemia y aumento de la fosfatasa alcalina y las transaminasas, con evidencia de coagulación intravascular diseminada (CID) en algunos casos.
- Los hemocultivos son positivos en > 50 % de los casos.
- La ecografía permite evaluar el tamaño de la vesícula biliar, la existencia de cálculos y el grado de dilatación del conducto biliar.
- La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica puede confirmar el diagnóstico y facilitar la esfinterotomía terapéutica, la extracción de cálculos y/o la colocación de una endoprótesis.

TRATAMIENTO

- El tratamiento incluye reanimación con líquidos intravenosos y antibióticos de amplio espectro.
- Los regímenes de antibióticos son parecidos a los empleados en la colecistitis.
- Es necesario descomprimir con rapidez el conducto colédoco.

HEPATITIS VÍRICA

HEPATITIS VÍRICA AGUDA

PRINCIPIOS GENERALES

- La hepatitis vírica aguda es una infección sistémica que afecta principalmente al hígado. Existen cinco virus hepatótropos principales (A, B, C, D y E), que producen una hepatitis aguda.
- Las hepatitis B, C y D pueden progresar a una infección crónica, con la consiguiente hepatopatía crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular (tabla 6-3).

Prevención

- No se dispone de vacunas para el VHC, VHD y VHE.
- Existe una vacuna frente al VHA que previene la enfermedad con una eficacia del 85-100 %. Se debería administrar una dosis de vacuna a los 0 y 6 a 12 meses (Havrix®) o a los 0 y 6 a 18 meses (Vaqta®). La vacunación para el VHA se debe administrar a:
  - Homosexuales.
  - Personas que viajan a regiones de alto riesgo.

TABLA 6-3 HEPATITIS VÍRICA

	Promedio de incubación (intervalo)	Principal vía de transmisión	Fase crónica	Pruebas diagnósticas	Vacuna
Hepatitis A	4 semanas (2-8 semanas)	Fecal-oral	No	IgM anti-VHA: infección aguda	Havrix® 0 y 6-12 meses
				IgG anti-VHA; infección resuelta, inmunidad	Vaqta® 0 y 6-18 meses
Hepatitis B	2-3 meses (1-6 meses)	Vertical, sexual, hematógena (como adicción a drogas intravenosas)	Sí	Véase la tabla 6-4	0, 1-2 y 4-6 meses
Hepatitis C	6-8 semanas (2-26 semanas)	Hematógena	Sí	Anti-VHC; ARN del VHC: infección	No disponible
Hepatitis D	2-8 semanas	Hematógena	Sí	Anti-VHD con IgM anti-HBc: coinfección por el VHB	Vacuna para la hepatitis B
				Anti-VHD con IgG anti-HBc: sobreinfección por el VHB	
Hepatitis E	6 semanas (2-8 semanas)	Fecal-oral	No	IgM anti-VHE: infección aguda	No comercializada
				IgG anti VHE: infección resuelta	

  - Pacientes con una hepatopatía crónica.
  - Personal militar.
  - Adictos a drogas por vía parenteral.
- La vacuna de la hepatitis B se administra a los 0, 1-2 y 4-6 meses. Se recomienda vacunar a:
  - Parejas sexuales y contactos domésticos de pacientes positivos para el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg).
  - Personas que no tienen una relación monógama a largo plazo.
  - Personas a las que se está buscando o tratando una enfermedad de transmisión sexual.
  - Adictos a drogas por vía parenteral actuales o previos.
  - Personal y pacientes de residencias para discapacitados.
  - Trabajadores de seguridad pública y profesionales sanitarios que puedan exponerse a sangre o líquidos contaminados con sangre.
  - Pacientes con una nefropatía terminal.

- Pacientes con una hepatopatía crónica.
- Enfermos infectados por el VIH.
- Viajeros internacionales a regiones endémicas (> 2 %).

- Si se emplea la vacuna combinada para la hepatitis A y B (Twinrix®), las dosis se administran a los 0, 1 y 6 meses.

DIAGNÓSTICO

Manifestaciones clínicas

- Los síntomas van desde un cuadro asintomático hasta una insuficiencia hepática fulminante.
- Un elevado porcentaje de infecciones por cualquiera de los virus de la hepatitis son asintomáticas o anictéricas.
  - La hepatitis A produce una enfermedad menor en la infancia y más del 80 % de las infecciones son asintomáticas. En los adultos es más frecuente la forma sintomática.
  - Las infecciones por el VHB, VHC y VHD también pueden ser asintomáticas.
- La hepatitis aguda con repercusión clínica ocasiona ictericia o aumento de las enzimas hepáticas.
- Entre los síntomas frecuentes en la fase preictérica destacan la fiebre, las mialgias, las náuseas, los vómitos, la diarrea, la fatiga, el malestar y el dolor sordo en el cuadrante superior derecho.
- Aproximadamente un 10 % de los pacientes con una infección aguda por el VHB y el 5-10 % de los que tienen una infección aguda por el VHC consultan por una enfermedad parecida a la del suero, con fiebre, exantema urticarial o maculopapuloso y artritis migratoria. Esta clínica se reduce con rapidez tras la aparición de la ictericia.
- En la hepatitis A pueden producirse coriza, fotofobia, cefalea y tos.
- La insuficiencia hepática fulminante debuta típicamente como una encefalopatía hepática a las 8 semanas de los síntomas o las 2 semanas de la aparición de ictericia.
  - La hepatitis fulminante se asocia a una elevada mortalidad.
  - Las gestantes con una infección aguda por VHE presentan un riesgo de sufrir una insuficiencia hepática fulminante del 15 %, con una mortalidad que oscila entre el 10 y el 40 %.
  - El riesgo de insuficiencia hepática en la infección por el VHA aumenta con la edad y en presencia de una hepatopatía previa.
- En la fase preictérica hay muy pocos hallazgos físicos específicos.
  - Puede aparecer urticaria en los pacientes que desarrollan un síndrome parecido a la enfermedad del suero.
  - En la fase ictérica puede encontrarse ictericia y un hígado ligeramente aumentado de tamaño y doloroso.
  - Una minoría de los pacientes tiene una punta de bazo palpable.
  - El paciente puede tener signos de encefalopatía hepática y asterixis cuando desarrolla una insuficiencia hepática fulminante.

Diagnóstico diferencial

- El VEB, el CMV, la rubéola, el sarampión, la parotiditis y Coxsackie B pueden provocar un leve aumento de las enzimas hepáticas, pero es raro que se asocien a ictericia.
- La infección diseminada por herpes con afectación hepática puede encontrarse en pacientes inmunodeprimidos.
- La fiebre amarilla es causa de hepatitis aguda en América Central y América del Sur.
- Las transaminasas pueden aumentar en las infecciones por rickettsias, la sepsis bacteriana, la infección por *Legionella,* la sífilis y las infecciones diseminadas por hongos y micobacterias.
- La fiebre Q *(Coxiella burnetii)* se asocia a ictericia en un 5 % de los casos.
- Las causas no infecciosas pueden incluir muchos fármacos que provocan hepatitis, incluidos el paracetamol, la isoniazida y el alcohol.
- En general, se encuentra un aumento de la aspartato transaminasa (AST) desproporcionado en relación con la alanina transaminasa (ALT) en la hepatitis aguda alcohólica.
- Pueden desarrollarse lesiones hepáticas anóxicas en la hipotensión, la insuficiencia cardíaca o la parada cardiopulmonar.
- Las hepatopatías colestásicas y otras enfermedades (p. ej., enfermedad de Wilson, drepanocitosis, síndrome de Budd-Chiari agudo, infiltración hepática por tumores y síndromes de Gilbert y Dubin-Johnson) también pueden ser causa de hepatitis aguda.

Pruebas diagnósticas

- Se pueden encontrar elevaciones importantes de AST y ALT (superiores a ocho veces el valor normal).
- El grado de aumento de las transaminasas no se correlaciona con el riesgo de sufrir una insuficiencia hepática.
- Las concentraciones de bilirrubina, fosfatasa alcalina y LDH pueden ser entre una y tres veces las normales.
- Los pacientes pueden desarrollar datos de CID con insuficiencia hepática fulminante, junto con incremento del tiempo de protrombina (TP) e hipoglucemia.

TRATAMIENTO

- El tratamiento de la hepatitis aguda es de soporte e incluye reposo en cama, dieta rica en calorías, evitar los fármacos hepatotóxicos y abstinencia del alcohol.
- La mayor parte de los pacientes no necesitan un ingreso hospitalario y se pueden tratar en sus domicilios.
- Se debe ingresar a los pacientes que tienen una deshidratación grave o insuficiencia hepática cuando la concentración de bilirrubina es > 15-20 mg/dl o si se prolonga el TP.
- Se debe monitorizar la concentración de transaminasas, fosfatasa alcalina, bilirrubina y el TP una o dos veces a la semana durante 2 semanas y luego cada 15 días hasta que se normalicen.
- No se ha demostrado que los corticoesteroides acorten la duración de la enfermedad o reduzcan los síntomas; de hecho, parecen predisponer a que la enfermedad dure más tiempo y recidive con más frecuencia.
- Los pacientes con una insuficiencia hepática fulminante pueden ser candidatos al trasplante hepático.

HEPATITIS A AGUDA

- La enfermedad por el VHA es aguda y autolimitada, aunque puede ocasionar una hepatitis fulminante en adultos. El período de incubación oscila entre 15 y 50 días (media, 30 días).
- Se producen brotes del VHA en todo el mundo.
- La infección en edades más tempranas es menos grave y ocasiona inmunidad.
- **La detección de anticuerpos IgM frente al VHA y la presentación clínica típica se consideran diagnósticas** de la infección aguda por el virus de la hepatitis A. La IgM se detecta hasta 6 meses después de la exposición, y la IgG aporta inmunidad protectora durante toda la vida.

HEPATITIS B AGUDA

- El VHB es la causa más frecuente de hepatitis crónica vírica en todo el mundo y es una causa importante de hepatitis vírica aguda.
- La infección por el VHB es rara en los países desarrollados, donde afecta al 2 % de la población.
  - La incidencia es del 20 % en las regiones de alto riesgo, como el sureste asiático y el África subsahariana.
  - Es frecuente la transmisión vertical en las áreas de alto riesgo.
  - En los países de bajo riesgo, la principal vía de transmisión es la sexual o hematógena en adictos a drogas por vía parenteral.
- El período de incubación suele oscilar entre 28 y 160 días, con una media de 2-3 meses.
- El VHB tiene un inicio más insidioso y una evolución más prolongada que el VHA. La aparición de un síndrome similar a la enfermedad del suero sugiere más un diagnóstico de infección por el VHB.
- El diagnóstico depende de las pruebas serológicas (tabla 6-4).
  - HBsAg: HBsAg aparece en el suero entre 1 y 10 semanas después de la exposición aguda al VHB, antes de que aparezcan los síntomas o se eleve la ALT sérica. En los pacientes que se recuperan, HBsAg se vuelve indetectable a los 4-6 meses. **La persistencia de HBsAg durante más de 6 meses indica infección crónica.**
  - HBsAb (anticuerpo frente al antígeno de superficie de la hepatitis B): HBsAb aparece cuando se reduce HBsAg en los pacientes que consiguen organizar una respuesta inmunitaria protectora. **Confiere inmunidad a los pacientes que se recuperan de la hepatitis B y también a los vacunados.**

TABLA 6-4	MARCADORES SEROLÓGICOS DE LA INFECCIÓN POR HEPATITIS B					
HBsAg	HBsAb	IgM HBcAb	IgG HBcAb	HBeAg	HBeAb	Interpretación
+	–	+	–	–	–	Infección aguda
–	–	+	–	–	–	Período de ventana
–	+	–	–	–	–	Inmunidad por vacunación
–	+	–	+	–	+	Recuperación; inmunidad
+	–	–	+	+	–	Fase de elevada replicación
+	–	–	+	–	+	Fase no replicativa o de baja replicación

- HBcAb (anticuerpo antinúcleo de la hepatitis B): HBcAb sugiere una infección por el virus de la hepatitis B. IgM HBcAb podría ser el único anticuerpo protector en el «período de ventana» (período de la infección aguda por el virus de la hepatitis B en el cual tanto HBsAg como HBsAb pueden ser negativos).
- HBeAg (antígeno e de la hepatitis B): HBeAg sirve como marcador de replicación e infectividad de la hepatitis B. **La presencia de HBeAg indica una elevada carga de ADN del VHB, así como una elevada frecuencia de transmisión.**
- HBeAb (anticuerpo e de la hepatitis B): el desarrollo del HBeAb indica una baja cantidad de **ADN del VHB y una menor frecuencia de transmisión en los pacientes sin inmunidad protectora.**

HEPATITIS C AGUDA

- La infección por el VHC suele cursar como una hepatitis crónica.
- La principal vía de transmisión es la exposición a sangre, como la transfusión o la adicción a drogas por vía parenteral, pero hasta un 20 % de los pacientes no tienen una exposición identificable. Son raras las transmisiones sexual y vertical.
- El período de incubación oscila entre 2 y 26 semanas, con una media de 6-8 semanas.
- La prueba de detección selectiva diagnóstica es la determinación de anticuerpos frente al VHC. **La presencia de estos anticuerpos sugiere una exposición previa al virus, pero no confiere inmunidad.** Puede que la seroconversión no suceda en las primeras fases de la enfermedad; solo un 40 % de los pacientes con una infección aguda por el VHC tienen anticuerpos, en contraste con > 95 % de los pacientes con infección crónica.

HEPATITIS D AGUDA

- El VHD, denominado también agente delta, es un virus ARN incompleto y necesita del HBsAg para poder replicarse e infectar; por tanto, el **VHD siempre se asocia a la infección por hepatitis B.**
- La principal vía de transmisión es parenteral, mediante transfusiones o adicción a drogas parenterales. El período de incubación es variable.
- El VHD es endémico en la cuenca mediterránea, Oriente Medio y zonas de América del Sur.
- Las dos formas de infección más frecuentes son la coinfección aguda por el VHB y VHD y la infección aguda por el VHD superpuesta a una infección crónica por el VHB (sobreinfección).
- A nivel clínico, la infección por el VHD suele ser una enfermedad más grave, con **elevada mortalidad** (2-20 %). Es frecuente que la evolución del VHD sea prolongada, y a menudo ocasiona cirrosis.
- Se deberían determinar anticuerpos frente al VHD solo en pacientes con evidencia de infección por el VHB. Los anticuerpos son negativos en la fase aguda, pero aumentan durante la convalecencia.
- La mayor parte de los pacientes con una coinfección aguda eliminan ambas infecciones.
- **Las sobreinfecciones provocan una infección crónica por el VHD, además de la infección crónica por el VHB.** Unos títulos elevados de anticuerpo frente al VHD indican una infección activa.

HEPATITIS E AGUDA

- Desde un punto de vista epidemiológico, el VHE se parece al VHA, dado que se transmite por vía fecal-oral y se describen tanto casos esporádicos como epidémicos.
- La mayor parte de los casos se encuentran en países en vías de desarrollo, como la India, el sudeste asiático, África y México, en relación con el consumo de agua contaminada.
- Se afectan adultos jóvenes y la mortalidad es elevada en mujeres gestantes. Los casos de Estados Unidos suelen referir antecedentes de viajes a regiones endémicas. El VHE tiene un período de incubación de 2-8 semanas, con una media aproximada de 6 semanas.
- Se pueden detectar anticuerpos frente al VHE, pero en Estados Unidos las pruebas serológicas y la PCR solo están disponibles a través de los Centers for Disease Control and Prevention de Estados Unidos. La IgM suele ser ya detectable en el momento en el que aparecen los síntomas.

HEPATITIS CRÓNICA

- La hepatitis vírica crónica se define como **presencia de inflamación hepática persistente durante ≥ 6 meses y asociación a una infección por el VHB, VHC o VHD.**
- Se recomienda derivar de forma precoz a los pacientes a un hepatólogo para valoración.
- **La mayor parte de los pacientes con una infección vírica crónica son asintomáticos.**
- Los pacientes pueden referir obnubilación y dolor en el cuadrante superior derecho.
- Las manifestaciones extrahepáticas incluyen poliarteritis nudosa (VHB), glomerulonefritis (VHB, VHC), crioglobulinemia mixta (VHC) o porfiria cutánea tarda (VHC).
- Los hallazgos clínicos aparecen en fases tardías de la infección vírica e indican presencia de cirrosis. Incluyen angiomas en araña, hepatomegalia, esplenomegalia, ascitis, ictericia, ginecomastia, atrofia testicular, asterixis y pérdida del vello corporal.

- Se debería solicitar la determinación de HBsAg, anti-HBsAb, anti-HBcAb, HBeAg, anti-HBeAb y HVCAb.
- Se deben medir las transaminasas, la bilirrubina, la fosfatasa alcalina, el TP y la concentración de albúmina.
- Es precisa la confirmación histológica para demostrar la presencia y gravedad de la enfermedad y adoptar decisiones terapéuticas. La gravedad histológica de la enfermedad es un importante indicador pronóstico de supervivencia.

HEPATITIS B CRÓNICA

- El riesgo de desarrollar una infección crónica por el VHB depende de la edad y es más elevado en niños menores de 5 años que en adultos inmunocompetentes.
- Los factores de riesgo de progresión a cirrosis incluyen edad avanzada, genotipo C del VHB, altas concentraciones de ADN del VHB, consumo de alcohol e infección concurrente por el VHC, VHD o VIH.
- El tratamiento de la infección crónica por el VHB incluye interferón (IFN)-α y un nucleótido/nucleósido, ambos con la intención de inhibir la replicación del VHB; sin embargo, resulta complejo elegir un régimen específico.[14-16] La respuesta se mide por la pérdida de HBeAg, el desarrollo de HBeAb y el cese de la replicación vírica en pacientes positivos para HBeAg y la supresión vírica en los pacientes HBeAg negativos.
- En los pacientes HBeAg positivos, el IFN-α funciona mejor cuando la concentración de ALT previa al tratamiento es alta, el índice de actividad histológica es elevado, la concentración de ADN del VHB es baja y el genotipo es A y B.
- No hay ningún factor que prediga de forma constante la respuesta mantenida en los pacientes negativos para HBeAg. El uso de IFN-α se limita a los pacientes con una función sintética normal y aumento de las transaminasas, sin evidencia de hepatopatía descompensada.
- Existen varios fármacos de tipo nucleósido/nucleótido para la infección por el VHB, entre los que se incluyen lamivudina, adefovir, entecavir, telbivudina, emtricitabina y tenofovir.
- Los pacientes coinfectados por el VIH deberían ser tratados con tenofovir más lamivudina o emtricitabina.

HEPATITIS C CRÓNICA

- A menudo los pacientes están asintomáticos y se identifican cuando van a donar sangre o someterse a una cirugía.
- El tratamiento de la hepatitis C actualmente es la combinación de IFN-α y ribavirina. En los que tienen un genotipo I, la adición de un inhibidor de proteasas (telaprevir o boceprevir) mejora la respuesta virológica.[17,18]
- Los factores predictores de mala respuesta incluyen cirrosis, sexo masculino, edad avanzada, VIH y presencia de un genotipo 1 o 4 del VHC.

HEPATITIS D CRÓNICA

- La hepatitis crónica por el VHD solo se produce en presencia de una infección crónica por el VHB.
- El diagnóstico se establece por la persistencia del antígeno del VHD en el hígado o por los títulos de anti-VHD.
- La incidencia de cronicidad es menor del 5 % en coinfección, pero mayor del 50 % en sobreinfección.
- La utilidad del IFN-α es limitada, y los fármacos orales empleados en la infección por el VHB no resultan eficaces para la hepatitis D.

OTRAS INFECCIONES HEPÁTICAS

ABSCESOS HEPÁTICOS PIÓGENOS

PRINCIPIOS GENERALES

- Los abscesos hepáticos piógenos son el tipo más frecuente de abscesos viscerales. El lóbulo derecho se afecta con mayor frecuencia.
- Los abscesos hepáticos se deben a:
  - La siembra directa desde una infección biliar. Se encuentra una enfermedad de la vía biliar, como cálculos o una obstrucción maligna, en el 40-60 % de los casos, aproximadamente. En general, predominan los bacilos gramnegativos entéricos y *Enterococcus,* mientras que los anaerobios no suelen participar.
  - En general, la circulación portal se relaciona con la fuga intestinal y la peritonitis. A menudo se aísla flora mixta con microorganismos aerobios y anaerobios.
  - Siembra hematógena: los cultivos suelen mostrar microorganismos aislados, como *S. aureus* o especies de *Streptococcus.*

DIAGNÓSTICO

Manifestaciones clínicas

- La enfermedad suele cursar con fiebre y escalofríos, en general asociadas a dolor en el cuadrante superior derecho y posiblemente síntomas pleuríticos (según la localización del absceso). Son frecuentes la fatiga, el malestar y la pérdida de peso.
- La aparición puede ser insidiosa; los abscesos hepáticos eran una causa frecuente de fiebre de origen desconocido antes de la introducción de la TC.
- Más de la mitad de los pacientes tienen una hepatomegalia dolorosa.
- No aparece ictericia salvo que exista una colangitis ascendente o una afectación extensa con múltiples abscesos hepáticos.

Pruebas diagnósticas

- Aparece un aumento de la fosfatasa alcalina, con incremento leve de la concentración de transaminasas y leucocitosis.
- Los hemocultivos son positivos en la mitad de los pacientes.
- Los cultivos de los abscesos hepáticos son diagnósticos.
- La ecografía o la TC son los métodos de imagen de elección. La gammagrafía con galio muestra un aumento de la captación.

TRATAMIENTO

- Es importante drenar el absceso, y en ocasiones se debe repetir varias veces, sobre todo si existen lesiones múltiples.
  - El drenaje se suele realizar por vía percutánea.
  - Se necesita un drenaje quirúrgico cuando el absceso es loculado, en pacientes con una enfermedad de base que obliga al tratamiento quirúrgico primario o cuando la respuesta al drenaje percutáneo es mala pasados 7 días de tratamiento.
- Los pacientes deberían recibir antibióticos de amplio espectro.
  - Se recomienda un β-lactámico/inhibidor de β-lactamasa **o** una cefalosporina de tercera generación **y** metronidazol.
  - También se puede emplear una fluoroquinolona **y** metronidazol **o** un carbapenémico.
  - La duración del tratamiento es de 4-6 semanas. Es posible cambiar los antibióticos i.v. por tratamiento oral (amoxicilina-clavulanato **o** fluoroquinolona **y** metronidazol) a las 2-4 semanas si el paciente responde bien al drenaje.
- Es necesario realizar estudios de imagen de seguimiento solo cuando los síntomas clínicos se prolongan o el drenaje no está evolucionando bien. Las alteraciones radiológicas se resuelven mucho más lentamente que las clínicas o los marcadores bioquímicos, tardando unas 16 semanas en los abscesos < 10 cm y 22 en los abscesos > 10 cm.[19]

ABSCESO AMEBIANO HEPÁTICO

PRINCIPIOS GENERALES

- Los abscesos amebianos hepáticos son la manifestación extraintestinal más frecuente de *E. histolytica*.[20]
- Los microorganismos ascienden por el sistema venoso portal para generar la infección.
- Los abscesos amebianos hepáticos se producen sobre todo en los países en vías de desarrollo, y la mayor parte de los casos diagnosticados en Estados Unidos afectan a viajeros.
- Los abscesos amebianos hepáticos suelen aparecer semanas después de regresar de una zona endémica, pero pueden tardar años.

DIAGNÓSTICO

Manifestaciones clínicas

- La distinción clínica entre un absceso hepático amebiano y piógeno resulta difícil.
- Los pacientes con abscesos amebianos pueden tener antecedentes de diarrea y no presentar fiebre en picos.
- A menudo los abscesos amebianos son solitarios y se localizan en el lóbulo hepático derecho.

Pruebas diagnósticas

- Los estudios son iguales a los descritos para el absceso piógeno; la gammagrafía con galio no muestra un aumento de la captación.
- El diagnóstico definitivo se establece mediante la identificación de trofozoítos invasivos en el estudio histológico del tejido o del pus obtenido del absceso o en cultivo, pero el rendimiento es bajo (20-30 %, aproximadamente).
- Las pruebas serológicas para detectar anticuerpos frente a *E. histolytica* son sensibles. La prueba negativa no descarta el diagnóstico, salvo en la infección precoz (< 1 semana).
- No se recomienda la aspiración percutánea, salvo en los casos en que esté indicado descartar de forma inmediata el diagnóstico de absceso piógeno. El pus amebiano típico se describe como pasta de anchoas y es un resto proteináceo acelular, denso, constituido por algunos leucocitos y hepatocitos necróticos.

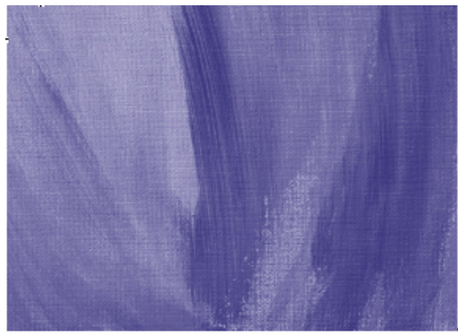
TRATAMIENTO

- El tratamiento incluye 500-750 mg de metronidazol p.o. cada 8 h durante 7-10 días, seguido de fármacos luminales, como paromomicina, 10 mg/kg p.o. cada 8 h durante 10 días, o 650 mg de diyodohidroxiquina (yodoquinol) p.o. cada 8 h durante 20 días.
- A diferencia de lo que sucede con los abscesos hepáticos piógenos, en general no se necesita un drenaje de los abscesos amebianos. Se suele reservar la punción aspiración para los pacientes con abscesos extremadamente grandes, para reducir el riesgo de rotura o cuando no hay respuesta al tratamiento pasados 3-5 días.
- La resolución radiológica completa puede tardar hasta 2 años y no es útil repetir las técnicas de imagen.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chey WD, Wong BC, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:1808-1825.
2. Wong CS, Jelacic S, Habeeb RL, et al. The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 infections. *N Engl J Med.* 2000;342:1930-1936.
3. Wong CS, Mooney JC, Brandt JR, et al. Risk factors for the hemolytic uremic syndrome in children infected with *Escherichia coli* O157:H7: a multivariable analysis. *Clin Infect Dis.* 2012;Mar 19. [Epub ahead of print]
4. Levine MM, Ferreccio C, Abrego P, et al. Duration of efficacy of Ty21a, attenuated *Salmonella typhi* live oral vaccine. *Vaccine.* 1999;17:S22-S27.
5. Fraser A, Paul M, Goldberg E, et al. Typhoid fever vaccines: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Vaccine.* 2007;25:7848-7857.
6. Fraser A, Goldberg E, Acosta CJ, et al. Vaccines for preventing typhoid fever. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(3):CD001261.

7. Effa EE, Lassi ZS, Critchley JA, et al. Fluoroquinolones for treating typhoid and paratyphoid fever (enteric fever). *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(10):CD004530.
8. Thaver D, Zaidi AK, Crichley J, et al. A comparison of fluoroquinolones versus other antibiotics for treating enteric fever: meta-analysis. *BMJ.* 2009;338:b1865.
9. Cohen MJ, Sahar T, Benenson S, et al. Antibiotic prophylaxis for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites, without gastro-intestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(2):CD004791.
10. Saab S, Hernandez JC, Chi AC, Tong MJ. Oral antibiotic prophylaxis reduces spontaneous bacterial peritonitis occurrence and improves short-term survival in cirrhosis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:993-1001.
11. Loomba R, Wesley R, Bain A, et al. Role of fluoroquinolones in the primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7:487-493.
12. Chavez-Tapia NC, Barrientos-Gutierre T, Tellez-Avila FI, et al. Antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(9):CD002907.
13. Sort P, Navasa M, Arroya V, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med.* 1999;341:403-409.
14. Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K, et al. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. A meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1993;119:312-323.
15. Perrillo R. Benefits and risks of interferon therapy for hepatitis B. *Hepatology.* 2009;49:S103-S111.
16. Woo G, Tomlinson G, Nishikawa Y, et al. Tenofovir and entecavir are the most effective antiviral agents for chronic hepatitis B: a systematic review and Bayesian meta-analyses. *Gastroenterology.* 2010;139:1218-1229.
17. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology.* 2009;49:1335-1374.
18. Butt AA, Kanwal F. Boceprevir and telaprevir in the management of hepatitis C virus-infected patients. *Clin Infect Dis.* 2012;54:96-104.
19. K C S, Sharma D. Long-term follow-up of pyogenic liver abscess by ultrasound. *Eur J Radiol.* 2010;74:195-198.
20. Stanley SL Jr. Amoebiasis. *Lancet.* 2003;361:1025-1034.



Infecciones de las vías urinarias

7

Amelia M. Kasper y Jeffrey P. Henderson

CISTITIS NO COMPLICADA EN MUJERES

PRINCIPIOS GENERALES

- La cistitis bacteriana no complicada es una de las causas más frecuentes de consultas médicas y utilización de antibióticos en las mujeres.
- Los síntomas cardinales de la cistitis bacteriana aguda incluyen disuria, aumento de la frecuencia y/o urgencia miccional asociada a bacteriuria y acompañadas o no de síntomas urinarios altos o fiebre.
- La mayor parte de los episodios de cistitis son autolimitados a las vías urinarias inferiores, aunque pueden progresar a una pielonefritis y bacteriemia.

Epidemiología

- La elevada incidencia de infecciones de las vías urinarias (IVU) condiciona una morbilidad significativa en la población y representa una carga importante para el sistema sanitario.
- Aproximadamente el 40-50 % de las mujeres en Estados Unidos tendrá una IVU durante su vida, y la incidencia anual autocomunicada oscila alrededor del 12 % en mujeres y el 3 % en hombres.[1-4]
- La incidencia estimada de IVU no complicada en Estados Unidos depende en gran medida de la población analizada. En el caso de las mujeres en edad universitaria, se estima que corresponde a 0,7 episodios por persona y año;[4] un 25-50 % de las mujeres sufrirán infecciones de repetición en el primer año posterior a la infección inicial.[2]

Etiología

- Se piensa que la mayor parte de las IVU no complicadas se deben al ascenso uretral de la flora intestinal y vaginal, aunque pueden persistir en el tejido vesical.
- Un 75-95 % de los casos de cistitis no complicada se deben a *Escherichia coli.*[3,4] Con menos frecuencia, la cistitis se asocia a *Staphylococcus saprophyticus, Enterococcus,*
- *Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis* o *Pseudomonas.* Los casos producidos por *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM) son infrecuentes.
- Las cepas de *E. coli* uropatógena han adquirido factores de virulencia, que les permiten adherirse al tejido del huésped, adquirir nutrientes del mismo y evadirse de sus defensas.
- Las IVU causadas por la siembra hematógena o linfática de una infección son menos frecuentes. La tuberculosis y las infecciones por estafilococos pueden alcanzar las vías urinarias por extensión hematógena.

Factores de riesgo

- Antecedentes de IVU.
- Relaciones coitales vaginales frecuentes o recientes.
- Uso de espermicidas, sobre todo combinado con un diafragma.
- Los antecedentes de IVU durante la infancia o en la madre se asocian también a IVU de repetición.

Prevención

- Dado que la utilización de diafragmas y espermicidas se asocia mucho a las IVU, las pacientes con IVU de repetición pueden beneficiarse de la utilización de formas de anticoncepción alternativas.
- Estudios de pequeño tamaño han demostrado que el zumo y las cápsulas de arándanos previenen las IVU, posiblemente porque interfieren con la capacidad de adhesión de las bacterias al urotelio. En este momento no existe un consenso sobre la forma óptima de administración o la dosis de arándanos para prevenir la IVU.[2,4] Es importante recordar que el extracto de arándano puede interactuar con otros fármacos, incluida la warfarina.
- Se puede plantear la administración de profilaxis antibiótica en mujeres que sufran tres o más IVU anuales. Se ha demostrado que la administración diaria de dosis bajas de trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX), nitrofurantoína o ciprofloxacino previene de forma eficaz las IVU en pacientes con cistitis de repetición. Los antibióticos poscoitales son otra opción para pacientes que desarrollan IVU de repetición en relación con la actividad sexual.[4] Consulte más detalles en la tabla 7-1.

No se ha demostrado que orinar antes o después de la relación coital, limpiarse de delante hacia atrás o evitar las irrigaciones vaginales prevenga las IVU, aunque se suelen recomendar a las pacientes como prevención de las IVU de repetición.

TABLA 7-1 TRATAMIENTO EMPÍRICO DE LAS INFECCIONES DE LAS VÍAS URINARIAS

Enfermedad	Tratamiento empírico	Observaciones
Cistitis simple[5]	*Primera línea:* TMP-SMX DS p.o. cada 12 h × 3 días *O* TMP (si alergia a sulfamidas), 100 mg p.o. cada 12 h × 3 días, *O* nitrofurantoína de liberación sostenida, 100 mg p.o. cada 12 h × 5 días (evitarla si se sospecha una pielonefritis precoz) *Alternativo:* fosfomicina, 3 g p.o. × 1 día, *O* pivmecilinam, 400 mg p.o. cada 12 h × 5 días (ninguno de ellos se recomienda en la pielonefritis precoz) *Segunda línea:* ciprofloxacino, 250 mg p.o. cada 12 h × 3 días, *O* levofloxacino, 250 mg p.o. cada 12 h × 3 días	Elija una alternativa a TMP-SMX si las resistencias locales son > 20 % o si se ha empleado en los 3 meses previos Plantéese alternativas a TMP-SMX en mujeres ancianas Evite las FQ si las resistencias locales son > 10 %
Cistitis en hombres[6]	Es posible tratar el episodio inicial de forma empírica con TMP-SMX durante al menos 7 días; utilice ciprofloxacino, 500 mg p.o. cada 12 h, *O* levofloxacino, 500 mg p.o. diarios para episodios recidivantes. Trate durante 10-21 días	Plantéese una evaluación urológica en pacientes con enfermedad de repetición o pielonefritis
Cistitis de repetición en mujeres[4]	*Profilaxis poscoital:* TMP-SMX SS × 1 día *O* nitrofurantoína, 100 mg × 1 día, *O* cefalexina, 250 mg × 1 día.	La administración de zumo de arándanos o un estrógeno tópico vaginal en las mujeres posmenopáusicas *puede* tener importancia para prevenir los episodios de IVU repetidos
Cistitis de repetición en mujeres[4] *(cont.)*	*Profilaxis continua:* TMP-SMX diario *O* días alternos *O* nitrofurantoína, 50 mg diarios, *O* cefalexina, 125 mg diarios, *O* fosfomicina, 3 g cada 10 días	La mayor parte de los organismos gramnegativos distintos de *Escherichia coli* y *Citrobacter,* como *Klebsiella, Proteus* y *Pseudomonas,* son resistentes a la nitrofurantoína
Embarazo *(N Engl J*	Nitrofurantoína, 100 mg p.o. cada 6 h × 7 días, *O* cefalexina	Trate todas las bacteriurias asintomáticas en el

(*N Engl J Med.* 2003; 349:259-266)	cada 6 h × 7 días, *O* cefalexina, 200-500 mg p.o. cada 6 h × 7 días, *O* cefuroxima axetilo, 250 mg p.o. cada 6 h × 7 días	asintomáticas en el embarazo. Realice una prueba de detección selectiva en todas las gestantes cerca del final del primer trimestre mediante urocultivo (*Clin Infect Dis.* 2005; 40:643-654)
IVU complicadas[6]	*Enfermedad leve-moderada:* FQ de segunda generación[a] *Enfermedad grave, FQ reciente o pacientes hospitalizados:* cefepima, 2 g i.v. cada 12 h, *O* cefalosporina de tercera generación[b] *O* carbapenémicos[c] *O* piperacilina-tazobactam, 3,375-4,5 g i.v. cada 6 h. Plantéese la adición empírica de vancomicina para los cocos grampositivos en la tinción con Gram de la orina	Base la cobertura empírica en los patrones de sensibilidad local y acote el tratamiento cuando se identifique el organismo Mantenga el tratamiento durante 10-14 días, pero podrá plantearse acortarlo si se resuelve el factor que complica la situación (p. ej., se retira la sonda permanente o se extrae un cálculo)
Candiduria[12]	Candida albicans: fluconazol, 100-200 mg p.o. diarios × 5 días *Enfermos en situación crítica o especies distintas de* albicans: amfotericina B	Retire la sonda, si la hay Indicaciones de tratamiento: síntomas por piuria, instrumentación, embarazo, antes de cirugía GU o riesgo de diseminación
Pielonefritis[5]	*Ambulatorio:* ciprofloxacino, 500 mg p.o. cada 12 h × 7 días, *O* ciprofloxacino ER, 1 000 mg p.o. diarios × 7 días, *O* levofloxacino 750 mg p.o. × 5 días *O* TMP-SMX DS p.o. cada 12 h × 14 días (si se sabe que es susceptible) *Ingresados:* FQ[a] de segunda generación i.v. *O* aminoglucósido[d] *O* ampicilina-sulbactam, 1-2 g i.v. cada 6 h, *O* cefalosporina de tercera generación[b]	Trate por vía i.v. hasta afebril durante 48 h y luego cambie a p.o. para completar 14 días Plantéese una dosis i.v. única (1 g de ceftriaxona o una dosis de un aminoglucósido en 24 h) seguida de tratamiento ambulatorio oral en los pacientes estables, sobre todo en regiones con una resistencia a FQ > 10 % o cuando se emplee TMP-SMX sin conocer la susceptibilidad

Pielonefritis[5] *(cont.)*	*Embarazo:* cefazolina, 1 g i.v. cada 8 h, *O* ceftriaxona, 1 g i.v. *O* i.m. cada 24 h, *O* piperacilina, 4 g i.v. cada 8 h	No emplee FQ durante el embarazo No emplee nitrofurantoína

FQ, fluoroquinolona; GU, genitourinaria; TMP-SMX, trimetoprima-sulfametoxazol.

[a]Oral: ciprofloxacino, 500 mg p.o. cada 12 h; ofloxacino, 200 mg p.o. cada 12 h; levofloxacino, 500 mg p.o. diarios; norfloxacino, 400 mg p.o. cada 12 h. Parenteral: levofloxacino, 500 mg i.v. diarios; ciprofloxacino, 400 mg i.v. cada 12 h.

[b]Cefotaxima, 1 o 2 g i.v. cada 8 h; ceftriaxona, 1 g i.v. diario; ceftazidima, 1-2 g i.v. cada 8-12 h.

[c]Imipenem, 500 mg i.v. cada 6 h; meropenem, 1 g i.v. cada 8 h.

[d]Gentamicina o tobramicina, 2 mg/kg como dosis de carga i.v., luego 1,5-3 (mg/kg)/día o en dosis divididas.

DIAGNÓSTICO

- El diagnóstico de una IVU no complicada suele ser clínico en función de los síntomas clásicos de disuria, aumento de la frecuencia urinaria, urgencia miccional, orina maloliente, dolor suprapúbico y, en ocasiones, hematuria.
  - Las mujeres con secreción o irritación vaginal simultánea deberían ser valoradas para descartar causas de vaginitis y cervicitis.
  - En las mujeres de bajo riesgo con IVU de repetición y que presentan el conjunto de síntomas clásicos, con frecuencia no es precisa la consulta al médico para diagnosticar y tratar una cistitis no complicada.
  - Otros casos sí justifican la exploración y la realización de pruebas adicionales, con posible derivación para realización de una cistoscopia o pruebas urodinámicas.
- Se debería obtener una muestra de orina limpia del chorro medio para estudio diagnóstico, y se debería extender a las 2 h de recogida o, si no, guardarla en refrigeración.
  - Las tiras reactivas para determinación de nitritos o esterasa leucocítica en orina son una herramienta disponible y barata para la detección selectiva de las IVU. La sensibilidad de un resultado positivo en la prueba de nitritos o esterasa leucocítica es del 75 %; los resultados negativos no deberían llevar a no aplicar el tratamiento en un paciente sintomático.[2]
  - Un paciente que tiene un resultado positivo en la tira reactiva al poco tiempo de desarrollar síntomas típicos no necesita un urocultivo y puede recibir tratamiento empírico.
- Está indicado el urocultivo en mujeres con síntomas durante > 7 días, en pacientes con síntomas persistentes a pesar de la antibioticoterapia empírica o síntomas de repetición en el primer mes tras el tratamiento. Aplicar un valor umbral > 10^2 bacterias/ml de

orina incrementa la sensibilidad de las pruebas en pacientes sintomáticos con escaso efecto sobre la especificidad.

- Es posible establecer también el diagnóstico mediante estudio microscópico; este método resulta menos sensible, aunque más específico, que la tira reactiva. Tanto la piuria (> 8 leucocitos/campo de gran aumento [CGA]) como la bacteriuria (> 1 organismo por campo de inmersión) sugieren una IVU.
- Las mujeres sexualmente activas con disuria sin piuria deberían ser valoradas para descartar una enfermedad de transmisión sexual (v. capítulo 11).
- Los síntomas que no responden a un tratamiento con un ciclo de antibióticos corto típico y no se asocian a bacteriuria pueden ser clasificados como parte de una cistitis intersticial o de un síndrome de la vejiga dolorosa.

TRATAMIENTO

- Las recomendaciones actuales incluyen un **ciclo de 3 días de TMP-SMX** (si ≤ 20 % de los patógenos de la cistitis no complicada locales son susceptibles), trimetoprima solo, un ciclo de 5 días de nitrofurantoína o una dosis única de fosfomicina, como tratamientos empíricos para la cistitis no complicada.[5] No se ha demostrado que ciclos más prolongados de antibiótico aumenten la eliminación de las bacterias, aunque puede que la frecuencia de recaídas sea menor.
  - **No se deberían utilizar las fluoroquinolonas como tratamiento de primera línea de la IVU no complicada,** dadas las crecientes resistencias frente a estos importantes fármacos de amplio espectro. Solo se debería recurrir a ellas cuando no estén disponibles los fármacos de primera línea o en pacientes con antecedentes de intolerancia a ellos.
  - Los β-lactámicos (distintos de pivmecilinam, que no está disponible en Estados Unidos, ni Latinoamérica) solo se deberían considerar fármacos de segunda línea.
  - No se recomienda la cobertura empírica de SARM.
  - Incluso en entornos con una elevada prevalencia de resistencia a TMP-SMX, la frecuencia de curaciones con trimetoprima supera el 85 %.[4]
- Si los síntomas no mejoran en 48 h desde el comienzo de los antibióticos, se deberían repetir la evaluación clínica y el urocultivo. En los demás casos no se necesitan cultivos tras el tratamiento.
- Se puede administrar fenazopiridina, un analgésico urinario, durante 1-2 días para aliviar la disuria. Los médicos deben conocer las contraindicaciones absolutas y relativas de este fármaco (insuficiencia renal, hepatopatía, deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa).
- Consulte más detalles en la tabla 7-1.

PIELONEFRITIS

PRINCIPIOS GENERALES

La pielonefritis se caracteriza por dolor en el flanco y fiebre, que a menudo se asocian a síntomas urinarios y bacteriuria.

DIAGNÓSTICO

- En todos los pacientes con síntomas sugestivos de pielonefritis se debería obtener una muestra de orina para urocultivo, si es posible antes de iniciar la antibioticoterapia.
- Las pruebas de orina suelen mostrar una piuria significativa, con hematuria y bacteriuria. La presencia de cilindros leucocíticos tiene una dudosa utilidad para distinguir la pielonefritis de la cistitis.
- En los pacientes hospitalizados se deberían obtener también hemocultivos, dado que se detecta bacteriemia en el 15-20 % de los pacientes ingresados con una pielonefritis.

TRATAMIENTO

- Los urocultivos deberían obtenerse antes de iniciar el tratamiento.
- En general, se puede realizar un tratamiento ambulatorio de la pielonefritis aguda no complicada con un ciclo de ciprofloxacino oral durante 7 días (500 mg cada 12 h o 100 mg diarios de liberación prolongada) o un ciclo de levofloxacino de 5 días (750 mg diarios). Si el organismo responsable es susceptible, se puede emplear tratamiento con TMP-SMX durante 14 días.[5]
- Se recomienda una dosis inicial única i.v. de 1 g de ceftriaxona o una dosis consolidada durante 24 h de un aminoglucósido cuando se emplean fluoroquinolonas en contextos con una prevalencia de resistencias > 10 % o cuando se emplea TMP-SMX sin datos de cultivo.
- Si un paciente está ingresado o no tolera los fármacos orales, trátelo con una fluoroquinolona i.v., una cefalosporina de tercera o cuarta generación (y/o un aminoglucósido), un aminoglucósido (y/o ampicilina), una penicilina de espectro ampliado (y/o un aminoglucósido) o un carbapenémico. Estos pacientes deberían cambiarse a un régimen antibiótico oral en cuanto estén estables. Ajuste los antibióticos en función de los resultados del cultivo.
- Los pacientes que no responden al tratamiento en 48 h deberían ser valorados para descartar una obstrucción, un absceso intrarrenal o perirrenal y cálculos renales mediante ecografía o TC.

BACTERIURIA ASINTOMÁTICA

PRINCIPIOS GENERALES

Definición

La bacteriuria asintomática se define como la presencia de un uropatógeno en un urocultivo sin síntomas de IVU o piuria en el análisis de orina.

Etiología

- En las mujeres, la causa más frecuente de bacteriuria es *E. coli.*
- Los hombres tienen una incidencia menor de bacteriuria asintomática, pero con frecuencia son portadores de otros microorganismos gramnegativos, enterococos y estafilococos coagulasa-negativos.
- Las endoprótesis y otros dispositivos permanentes pueden colonizarse por múltiples organismos, incluidos los productores de ureasa y *Pseudomonas.*

Factores de riesgo

- La prevalencia de bacteriuria asintomática aumenta con la edad y se asocia a la actividad sexual.
- La prevalencia aproximada es de un 6 % en mujeres jóvenes no gestantes activas sexualmente.[2]
- Es rara en hombres jóvenes, aunque la frecuencia aumenta con la edad y al aparecer la hipertrofia de próstata.
- Los antecedentes de lesiones neurológicas, con las consiguientes alteraciones en la micción, la diabetes, la hemodiálisis, la inmunodepresión y la existencia de una sonda urinaria permanente son factores de riesgo independientes para el desarrollo de una bacteriuria.

DIAGNÓSTICO

- La **detección selectiva solo está indicada en poblaciones seleccionadas** y no se debería realizar si no existen síntomas en mujeres no gestantes, diabéticas, ancianos, pacientes con antecedentes de daño medular o en personas portadoras de una sonda crónica.
  - Las **gestantes** deberían ser valoradas entre las 12 y 16 semanas de gestación para descartar una bacteriuria, dado que existe un aumento del riesgo de parto prematuro y pielonefritis y una asociación a bajo peso del lactante. **La detección selectiva de la piuria no resulta suficiente y el urocultivo siempre está indicado.** Se debería valorar una nueva detección selectiva en fases posteriores de la gestación en casos individuales, como las mujeres con malformaciones de las vías urinarias, afectadas

por síndromes drepanocíticos o antecedentes de partos prematuros. Las mujeres tratadas por una bacteriuria siempre deben ser estudiadas de nuevo de forma periódica a lo largo de la gestación.

- **En los pacientes que se sometan a cualquier intervención urológica que pueda ocasionar una hemorragia mucosa, incluida la resección transuretral de la próstata, debe descartarse una bacteriuria.** Si se confirma, se debería comenzar el tratamiento antes de la intervención. No es preciso mantener los antibióticos después de la misma, salvo que se deje una sonda permanente tras la intervención.

- La bacteriuria asintomática se define en mujeres con el aislamiento de $\geq 10^5$ unidades formadoras de colonias (UFC)/ml de la misma cepa bacteriana en dos muestras de orina limpia consecutivas. En los hombres, basta con una sola muestra de orina limpia con $\geq 10^5$ UFC/ml de una sola especie de bacteria para poder establecer este diagnóstico. Si se realiza un sondaje para obtener la muestra, se podría diagnosticar la bacteriuria en presencia de $\geq 10^2$ UFC/ml de una sola especie de bacteria.[7]

TRATAMIENTO

- La bacteriuria asintomática no se asocia a efectos adversos a largo plazo en mujeres premenopáusicas no gestantes; sin embargo, se asocia a un aumento del riesgo de IVU sintomática. Aunque se ha demostrado que los antibióticos consiguen la eliminación de las bacterias, el tratamiento no disminuye la frecuencia de IVU sintomática; por eso, **en este grupo de pacientes no se recomienda el tratamiento.**
- No se ha demostrado el beneficio de tratar la bacteriuria asintomática en los ancianos que viven en residencias o en la comunidad.
- Los diabéticos deben ser sometidos de forma habitual a una detección selectiva de la proteinuria, y a menudo se encuentra de forma incidental una bacteriuria asintomática. Los diabéticos tienen un riesgo aumentado de cistitis aguda y complicaciones asociadas a una IVU; sin embargo, el tratamiento no modifica la frecuencia de estos episodios y tampoco mejora o conserva la función renal. Es frecuente la recolonización al suspender el tratamiento.
- De un modo similar, existen pocas evidencias a favor del tratamiento de la bacteriuria asintomática en pacientes con lesiones medulares o sondas permanentes. Existe una alta frecuencia de colonización bacteriana en los pacientes de este grupo, quienes tienen un riesgo alto de desarrollar organismos resistentes por la administración repetida de antibióticos innecesarios.
- **Las mujeres gestantes con una detección selectiva de bacteriuria positiva deberían recibir tratamiento,** pero no se ha establecido la duración óptima del mismo. Se considera que el tratamiento de primera línea debería ser un ciclo de 5-7 días de nitrofurantoína (v. tabla 7-1). Se debe evitar la trimetoprima, un antagonista del ácido

fólico, sobre todo en las primeras fases de la gestación. Las fluoroquinolonas deben evitarse siempre.

INFECCIÓN DE LAS VÍAS URINARIAS EN HOMBRES

PRINCIPIOS GENERALES

- La IVU y la bacteriuria asintomática son menos frecuentes en los hombres.
- Existe la cistitis simple en hombres, pero **cuando se producen infecciones de repetición, se deberían realizar pruebas para descartar malformaciones anatómicas.**
- En hombres, > 50 % de las IVU de repetición se deben a una **prostatitis.**

Etiología

- Más del 50 % de las IVU en hombres se deben a *E. coli.*
- Otros patógenos incluyen *Klebsiella, Proteus, Providencia, Pseudomonas,* enterococos y otros organismos entéricos gramnegativos.
- La mayor parte de las IVU en hombres se originan por ascensión uretral de la flora intestinal. El líquido prostático normal contiene factores antimicrobianos que pueden ser protectores frente a las IVU en hombres.

Factores de riesgo

- Las relaciones sexuales con una pareja colonizada por patógenos urinarios.[8]
- La penetración por vía anal sin usar un preservativo.
- La ausencia de circuncisión.
- La hipertrofia prostática contribuye a la mayor incidencia de IVU en hombres ancianos.

DIAGNÓSTICO

- Los hombres con una IVU debutan con disuria, aumento de la frecuencia urinaria, urgencia miccional y dolor suprapúbico. Los síntomas suelen ser sutiles en ancianos.
- **Todos los hombres que consultan por síntomas urinarios deberían ser valorados con un análisis de orina y urocultivo de una muestra del chorro medio de la orina antes del tratamiento.**
- Se deberían descartar infecciones de transmisión sexual en los hombres sexualmente activos.
- Otras causas de disuria en hombres son la uretritis, la prostatitis y la epididimitis.

TRATAMIENTO

- Los hombres jóvenes y sanos que sufren una primera IVU pueden recibir tratamiento empírico con TMP-SMX hasta disponer de los datos del urocultivo.
- Los hombres con IVU de repetición o malformaciones anatómicas deberían recibir tratamiento empírico con una fluoroquinolona. Continúe el tratamiento con una quinolona o TMP-SMX durante 10 a 21 días en función de los datos de susceptibilidad.
- El uso profiláctico de antibióticos no se ha estudiado bien en los hombres.
- Si el paciente tiene síntomas de las vías urinarias superiores (p. ej., fiebre, dolor en el flanco) e IVU de repetición o si los síntomas no responden a las 48 h de comenzar el tratamiento antibiótico, estará indicada la consulta con el urólogo.
- Véanse detalles en la tabla 7-1.

PROSTATITIS BACTERIANA AGUDA

PRINCIPIOS GENERALES

- La prostatitis bacteriana aguda (PBA) suele debutar con síntomas urinarios; fiebre; escalofríos; dolor pélvico, perineal o rectal, y síntomas obstructivos (goteo, chorro entrecortado). Los pacientes pueden presentar también fiebre o debutar con un shock séptico sin síntomas urinarios localizadores.
- La PBA se suele deber a *E. coli* y otros organismos gramnegativos entéricos.[9]
- Las complicaciones incluyen retención urinaria y abscesos prostáticos.

Epidemiología

- La PBA ocasiona un 5 % de los casos de prostatitis.
- La mayor parte de los pacientes tienen < 65 años o refieren antecedentes de manipulación reciente de las vías urinarias.

Fisiopatología

- Las bacterias ascienden a través de la uretra y entran en la próstata por reflujo urinario a través de los conductos prostáticos.
- Otras vías de infección son la invasión directa o la siembra linfática de las bacterias desde el recto hacia la próstata.

Factores de riesgo

- Las sondas permanentes, la instrumentación urinaria y el sexo anal receptivo aumentan el riesgo de sufrir una prostatitis aguda.

- Los pacientes con infección por el VIH o diabéticos tienen un riesgo mayor de sufrir un absceso prostático.

DIAGNÓSTICO

- El diagnóstico de una PBA puede suponer un reto, y todos los hombres con IVU pueden presentar una afectación prostática.
- El diagnóstico se suele basar en la presencia de síntomas (fiebre, escalofríos), bacteriuria y piuria en las tiras reactivas de orina e hipersensibilidad prostática en el tacto rectal. En ocasiones se encuentran calor y tumefacción.
- Está contraindicado el masaje prostático, porque puede determinar que las bacterias pasen al torrente circulatorio.
- El análisis de la orina del chorro medio mostrará piuria y bacteriuria. **Si el análisis de orina es negativo, plantéese diagnósticos alternativos.**
- Es frecuente también la leucocitosis en sangre periférica.
- Siempre que sea posible, se deberían obtener urocultivos y hemocultivos antes del tratamiento.
- Las concentraciones de antígeno prostático específico suelen estar muy aumentadas hasta durante 1 mes tras un episodio de PBA.
- Se debería realizar una ecografía o una TC si se sospecha un absceso prostático.

TRATAMIENTO

- Consulte en la tabla 7-2 el tratamiento antibiótico recomendado.
- En la PBA, la intensa inflamación facilita la llegada al tejido de los antibióticos.
- Si hay una obstrucción al tracto de salida vesical, los pacientes podrán necesitar una sonda.
- Entre los tratamientos complementarios recomendados se encuentran el control del dolor, la hidratación y un régimen intestinal.
- En pacientes con abscesos prostáticos, el cirujano deberá valorar un posible drenaje.

PROSTATITIS BACTERIANA CRÓNICA

PRINCIPIOS GENERALES

- La prostatitis crónica es un problema frecuente que afecta aproximadamente al 8 % de los hombres.[10]

TABLA 7-2 DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA PROSTATITIS SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DE LOS NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH

Enfermedad	Diagnóstico	Tratamiento	Tratamientos alternativos
PBA[6]	Persistencia de fiebre, escalofríos, síntomas urinarios AO/CO con bacteriuria, piuria Próstata hipersensible a la exploración TC pélvica o ecografía si no se observa mejoría con antibioticoterapia para descartar un absceso	*Ambulatorio:* TMP-SMX, 1 comprimido p.o. cada 12 h × 6 semanas, *O* ciprofloxacino, 500 mg p.o. cada 12 h × 6 semanas *Ingresado:* ampicilina, 2 g i.v. cada 6 h, *MÁS* gentamicina, 5 mg/kg cada 8 h, hasta afebril, luego cambiar al tratamiento oral	
PBC[10]	Trate en primer lugar la IVU, si existe Prueba de dos cristales (cultivo de orina y de líquido prostático) Si el cultivo del líquido prostático es (+), se trata de una PBC; si no, SDPC	**Espere los resultados del cultivo antes de comenzar el tratamiento** Ciprofloxacino, 500 mg p.o. cada 12 h × 4 semanas, *O* levofloxacino, 500 mg p.o. diarios × 4 semanas, *O* norfloxacino, 400 mg p.o. cada 12 h × 4 semanas, *O* TMP-SMX, 1 comprimido p.o. cada 12 h × 4 semanas	Doxiciclina, 100 mg p.o. cada 12 h × 28 días
SDPC[6]		α-bloqueantes (alfuzosina, terazosina) Se puede plantear tratamiento de prueba durante 4 semanas con una FQ Inhibidores de la 5α-reductasa (finasterida)	Tranquilizar al paciente, tratamiento del estrés, analgésicos Con frecuencia es preciso derivar a urología
Prostatitis asintomática	Inflamación descubierta de forma incidental en la biopsia prostática o el análisis del semen	Derive a consulta de urología	

AO, análisis de orina; CO, cultivo de orina; FQ, fluoroquinolona; IVU, infección de las vías urinarias; PBA, prostatitis bacteriana aguda; PBC, prostatitis bacteriana crónica; SDPC, síndrome del dolor pélvico crónico; TMP-SMX, trimetoprima-sulfametoxazol.

- La prostatitis bacteriana crónica (PBC) se puede deber a una prostatitis aguda, pero habitualmente aparece en hombres sin antecedentes de prostatitis. La evolución clínica es variable y con frecuencia resulta difícil curarla.
- La prostatitis crónica es responsable de unos 2 millones de consultas ambulatorias anuales en Estados Unidos.[10]
- **El dolor prostático suele aparecer sin evidencia de infección bacteriana y se denomina síndrome del dolor pélvico crónico (SDPC).** No está clara la etiología de este SDPC, que posiblemente sea multifactorial, con un supuesto componente infeccioso.

Etiología

- *E. coli* es el agente causal más frecuente en la PBC. Otros organismos asociados son enterococos, *Ureaplasma,* hongos y causantes de tuberculosis.
- Los pacientes infectados por el VIH tienen un riesgo de prostatitis crónica causada por organismos atípicos.

Factores de riesgo

- Los hombres de mediana edad o ancianos tienen un mayor riesgo de sufrir una prostatitis crónica como complicación de la hipertrofia prostática y la estasis urinaria secundaria.
- Los cálculos prostáticos pueden albergar microcolonias de bacterias que ocasionan una infección crónica.

DIAGNÓSTICO

- El análisis de orina y el urocultivo se deben obtener mientras el paciente está sintomático.
- Se deberían valorar la simetría y consistencia de la próstata. Si existen irregularidades de la misma, se deberían realizar pruebas adicionales para descartar malignidad.
- Si el paciente tiene IVU de repetición confirmadas sin malformaciones anatómicas ni sondas urinarias a largo plazo, la causa más probable será la PBC.
- Antes de proseguir con la evaluación diagnóstica, las infecciones urinarias coexistentes deberán tratarse con nitrofurantoína o un antibiótico β-lactámico, que no penetren en el tejido prostático.

- El método de elección para diagnosticar la PBC es la prueba de Meares-Stamey.
  - En condiciones ideales, esta prueba se debería retrasar hasta que pase 1 mes del último uso de antibióticos.
  - Se debería evitar la eyaculación en los 2 días previos a la prueba.
  - Para la prueba de Meares-Stamey de cuatro muestras, se debería obtener orina de la primera micción y del chorro medio, líquido prostático inducido y muestras de orina tras masaje, para posterior cultivo.
  - Se ha demostrado que la prueba de dos muestras, que analiza la orina del chorro medio antes del masaje y el líquido prostático inducido, se correlaciona bien con el método de cuatro muestras y resulta más sencilla de realizar.
  - Si los cultivos solo son positivos para el líquido prostático, o si el recuento de bacterias es 10 veces mayor en el líquido prostático comparado con la orina previa al masaje, se podrá establecer de forma definitiva el diagnóstico de PBC.
- Cuando se sospeche una obstrucción, se debería medir el residuo miccional.

TRATAMIENTO

- El tratamiento de la PBC es difícil por la mala penetración de los antibióticos en la próstata. Se necesitan al menos 4 semanas de tratamiento.[10]
- Se debería volver a evaluar a los pacientes tras el tratamiento. Si los síntomas persisten o reaparecen, estará indicado administrar 3 meses de tratamiento adicional.
- Repita el cultivo de orina y del líquido prostático a los 6 meses.
- Consulte los detalles en la tabla 7-2.

EPIDIDIMITIS Y ORQUITIS

PRINCIPIOS GENERALES

- La epididimitis se debe a una extensión retrógrada de una infección uretral hacia el epidídimo. La orquitis casi siempre es consecuencia de la extensión de una epididimitis.
- La epididimitis y la orquitis son más frecuentes en hombres jóvenes sexualmente activos, pero se pueden encontrar en hombres ancianos con antecedentes recientes de manipulación sobre las vías urinarias.
- El virus de la parotiditis es una causa infrecuente de orquitis.
- Las posibles complicaciones incluyen la formación de abscesos, el infarto testicular, la atrofia testicular y la infertilidad.
- **Los patógenos responsables más frecuentes en los hombres sexualmente activos son *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis*. *E. coli* y otros patógenos**

entéricos gramnegativos son los más frecuentes en hombres > 35 años y en los que tienen antecedentes de instrumentación urinaria.

DIAGNÓSTICO

- El síntoma de presentación más frecuente es el dolor sordo unilateral en el escroto afectado, que puede irradiarse hacia el flanco. Si se produce una uretritis simultánea, podrán aparecer síntomas urinarios o secreción uretral.
- A la exploración, el epidídimo aparece edematoso y muy doloroso. Al levantar el testículo del mismo lado, podrá aparecer un intenso dolor.
- Se deberían obtener un análisis de orina y un urocultivo.
- Si existe cualquier grado de sospecha de torsión testicular, se debería realizar una ecografía testicular de urgencias. Las neoplasias testiculares no suelen ser dolorosas, pero siempre se deben incluir en el diagnóstico diferencial.

TRATAMIENTO

- Los hombres sexualmente activos deberían recibir tratamiento empírico para las clamidias y la gonorrea (v. capítulo 11 y tabla 7-2).
- Si la causa probable es un organismo entérico, trate al paciente con levofloxacino, 500 mg p.o. diarios, u ofloxacino, 300 mg p.o. cada 12 h durante 10 días.
- Se puede conseguir alivio sintomático con reposo en cama, soporte escrotal y analgésicos.

INFECCIONES DE LAS VÍAS URINARIAS ASOCIADAS A LA SONDA

PRINCIPIOS GENERALES

- **Las IVU asociadas a la sonda (AS) son muy frecuentes y a menudo totalmente prevenibles.**
- Los profesionales sanitarios deberían tener buen criterio a la hora de emplear sondas urinarias permanentes y **deberían evitarlas siempre que fuera posible.**
- La indicación de una sonda permanente se debería revisar de forma frecuente y retirarla en cuanto deje de ser necesaria.
- Las endoprótesis urinarias se asocian a muchos de los mismos riesgos que las sondas y también se deberían retirar si dejan de ser necesarias.

Definición

- Se considera que un paciente sufre una IVU-AS cuando cumple las siguientes condiciones:[11]
  - Existen signos o síntomas de IVU.
  - Presencia en la orina recogida de una sonda suprapúbica o uretral (o de una muestra del chorro medio de la orina si la sonda se ha retirado en las 48 h previas) de recuentos de bacterias $\geq 10^3$ UFC/ml o ≥ 1 especie bacteriana.
- Se considera que un paciente tiene una bacteriuria asintomática AS cuando cumple las siguientes condiciones:[11]
  - La orina obtenida de una sonda suprapúbica o uretral muestre recuentos de bacterias $\geq 10^3$ UFC/ml o ≥ 1 especie bacteriana.
  - Ausencia de síntomas urinarios.

Epidemiología

- Se coloca una sonda uretral hasta en un 25 % de los pacientes ingresados en el hospital durante la estancia.
- La bacteriuria AS es la infección sanitaria más frecuente y afecta a 900 000 pacientes ingresados anuales en Estados Unidos.
- Se estima que entre el 20 y el 30 % de los pacientes con bacteriuria AS acaban desarrollando una IVU-AS.
- En los pacientes hospitalizados, las vías urinarias es la fuente más frecuente de bacteriemia por organismos gramnegativos; sin embargo, solo el 1-4 % de los pacientes con bacteriuria desarrollan una bacteriemia.

Etiología

- **Además de *E. coli,* otros organismos entéricos gramnegativos, *Pseudomonas aeruginosa,* grampositivos (enterococos, estafilococos) y levaduras son frecuentes uropatógenos en esta población.** Un problema especialmente preocupante lo representan los organismos resistentes a múltiples fármacos.
- Las bacterias se introducen en la uretra mediante la colocación no estéril de una sonda o también mediante translocación a través de alguna rotura en el sistema de sonda cerrada, que posteriormente emigra hacia arriba por dentro o por fuera de la luz.
- La formación de biopelícula dentro o fuera de la luz fomenta las infecciones polimicrobianas y la resistencia antibiótica.

Fisiopatología

- El sondaje introduce bacterias hacia las vía urinarias estériles y rompe el urotelio, facilitando la adherencia de las bacterias. El sistema de recogida también puede ser un

punto de entrada, mediante la contaminación de las manos de los profesionales sanitarios o por roturas del sistema cerrado.

- Los uropatógenos adheridos producen polisacáridos y atrapan a otras bacterias, proteínas de Tamm-Horsfall, sales urinarias y otros nutrientes, que acaban madurando y forman una biopelícula. En el seno de esta biopelícula, las bacterias pueden intercambiar los genes que fomentan las resistencias antibióticas.
- Los organismos productores de ureasa (p. ej., *Proteus* y algunas *Pseudomonas, Klebsiella* y *Providencia*) fomentan la aparición de incrustaciones dentro de la sonda, que pueden acabar obstruyéndola.

Factores de riesgo

- **Básicamente, todos los pacientes con una sonda permanente desarrollan una bacteriuria en los 30 días siguientes a la colocación.**
- Otros factores de riesgo para el desarrollo de una bacteriuria incluyen la diabetes, la edad avanzada, el sexo femenino, el aumento de la concentración de creatinina sérica en el momento de la colocación y la colocación de la sonda fuera del quirófano.[11]

Prevención

- Replantéese la necesidad de sondaje diario mientras el paciente esté ingresado en el hospital.
- Se deberían valorar alternativas a la sonda, sobre todo en mujeres, ancianos e inmunodeprimidos.[11,12]
  - La sonda condón es una alternativa razonable en los hombres, sobre todo para un sondaje de corta duración, pero no elimina el riesgo de IVU-AS.
  - El sondaje rígido intermitente es una buena alternativa para el sondaje a corto y a largo plazo.
  - No existe consenso sobre el riesgo de emplear una sonda suprapúbica a largo plazo frente a una sonda uretral a largo plazo.
  - Plantéese métodos no invasivos (p. ej., ecografía vesical portátil) para valorar el volumen residual en lugar de sondajes repetidos.
- **Las sondas permanentes no se deberían emplear en el tratamiento de la incontinencia, salvo para facilitar la cicatrización de una herida por decúbito abierta o de las úlceras perineales.**
- Las sondas permanentes se deberían poner con una técnica estéril y monitorizar con frecuencia para asegurarse de que siguen permeables. En un entorno de asistencia distinto de los cuidados de agudos, es suficiente con un método limpio para realizar un sondaje intermitente.
- Otras estrategias orientadas a prevenir o retrasar las infecciones son el uso de sondas revestidas por antimicrobiano y el uso de sistemas de drenaje de la sonda cerrados.

- El extracto de arándanos, la desinfección diaria del meato uretral, la irrigación de la sonda y el intercambio habitual de la sonda no son medidas eficaces para prevenir las IVU-AS.
- No se acepta la utilidad de la profilaxis antibiótica para la prevención de las IVU-AS.
- No se recomiendan la detección selectiva ni el tratamiento de la bacteriuria asintomática en pacientes con sondas permanentes o sometidos a sondajes intermitentes con sonda recta.

DIAGNÓSTICO

- El diagnóstico de IVU-AS se basa en lo siguiente:
  - Análisis de orina positivo, como se ha comentado anteriormente.
  - Los signos y síntomas de una IVU-AS suelen ser inespecíficos y pueden incluir fiebre, escalofríos, dolor en el flanco y alteración del estado mental. Los pacientes con daño medular pueden tener una sensación de ansiedad, aumento de la espasticidad y disfunción autónoma. Durante las 48 h posteriores a la retirada de la sonda, la IVU-AS puede cursar como disuria, urgencia miccional, aumento de la frecuencia urinaria o dolor suprapúbico.
- En pacientes con sondas de tipo condón, es frecuente la contaminación de las muestras por flora cutánea, y la bacteriuria significativa se define como presencia de $\geq 10^5$ UFC/ml. La contaminación se puede reducir al mínimo recogiendo una muestra del chorro medio de la orina o de una sonda nueva tras limpiar el glande.
- Antes de iniciar el tratamiento antibiótico se debería obtener una muestra de orina de una sonda nueva, si es posible. Si el paciente ya no lleva sonda, se debería remitir una muestra del chorro medio antes del tratamiento.
- No se debería emplear la ausencia o presencia de piuria para diagnosticar o descartar una bacteriuria AS o diferenciarla de la IVU-AS; sin embargo, en los pacientes sintomáticos sin piuria, se deberían valorar otros diagnósticos alternativos en lugar de IVU.
- En los pacientes con sondas urinarias no se debería realizar la detección selectiva de la bacteriuria asintomática.

TRATAMIENTO

- **La retirada de la sonda infectada es la clave del tratamiento de la IVU-AS.** Si fuera preciso por motivos médicos, se debería poner una sonda nueva al principio del tratamiento.
- En el caso de la bacteriuria AS, el tratamiento solo está indicado en mujeres gestantes, en inmunodeprimidos y en pacientes que se someten a intervenciones urológicas.

- Los pacientes con una afectación leve por IVU-AS deben ser tratados con 500 mg de levofloxacino p.o. diarios durante 5 días o 500 mg de ciprofloxacino p.o. cada 12 h durante 10 días. Se puede plantear el régimen de 3 días en mujeres # 65 años en las que se haya retirado la sonda y no existan síntomas urinarios altos.
- Los pacientes que están muy afectados deberán recibir tratamiento durante al menos 7 días. Dado que la IVU-AS se suele asociar a organismos resistentes a fármacos, el tratamiento empírico con una cefalosporina i.v. frente a *Pseudomonas*, un carbapenémico o penicilina se considera adecuado hasta disponer de los resultados del cultivo y la determinación de sensibilidad. Si se observa una respuesta retrasada frente al tratamiento anti-biótico, manténgalo durante 10-14 días.
- La candiduria solo se debería tratar si existen síntomas de piuria sin una fuente de bacterias **y** el paciente es inmunodeprimido o tiene un elevado riesgo de candidemia. La retirada de la sonda es un tratamiento suficiente para la candiduria.

INFECCIÓN DE LAS VÍAS URINARIAS COMPLICADA

PRINCIPIOS GENERALES

La IVU en pacientes que tienen alteraciones de las vías urinarias (anatómicas, funcionales, cuerpos extraños) o están inmunodeprimidos se considera una IVU complicada.

FUNGURIA

- La funguria se suele deber a *Candida albicans,* pero también pueden provocarla otras especies distintas de *albicans,* e incluso otros hongos.
- El tratamiento de la funguria debería tener en consideración el riesgo de fungemia invasiva.
- Los pacientes sanos no necesitan tratamiento. Se deberían retirar las sondas urinarias, si el paciente las tiene.
- Trate a los pacientes neutropénicos, con antecedentes de un trasplante renal o que están programados para realización de una intervención urológica.
- Trate las infecciones por *Candida* sensibles a azoles con fluconazol, 200 mg diarios durante 7-14 días. Si fuera resistente, trate con amfotericina B o flucitosina.[13]
- Los profesionales sanitarios deberían mantener un umbral bajo para la realización de estudios de imagen renales y de las vías urinarias para descartar alteraciones (p. ej., bolas de hongos, abscesos) en pacientes con funguria.

DIABETES

- La bacteriuria asintomática, las IVU sintomáticas y las complicaciones de la IVU son más frecuentes en diabéticos.
- Las alteraciones de la inmunidad del huésped y la neuropatía autónoma pueden ser factores contribuyentes.
- La proteinuria, la edad avanzada y los antecedentes de IVU de repetición son factores de riesgo para el desarrollo de IVU en diabéticos.
- **El tratamiento de la bacteriuria asintomática no mejora la evolución clínica. En los diabéticos no se debe realizar detección selectiva de la bacteriuria.**
- Trate la funguria independientemente de la presencia o no de síntomas en diabéticos.
- La pielonefritis y otras complicaciones graves, como los abscesos perirrenales, la necrosis papilar renal, los abscesos corticales renales y la pielonefritis enfisematosa, suelen debutar de forma insidiosa en diabéticos. La pielonefritis enfisematosa es una emergencia quirúrgica, mientras que la cistitis enfisematosa se puede tratar con antibióticos.

MALFORMACIONES ANATÓMICAS

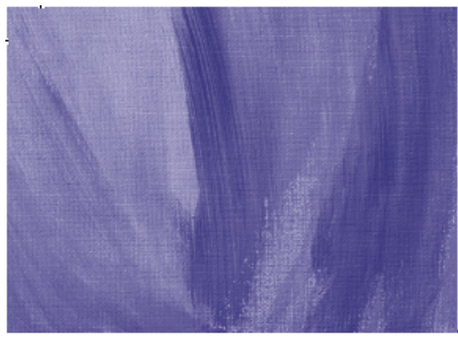
- Los pacientes con una poliquistosis renal del adulto (PQRA), reflujo vesicoureteral o uropatía obstructiva pueden tener un riesgo aumentado de desarrollar una enfermedad urinaria alta y sufrir en consecuencia una insuficiencia renal.
- La profilaxis o tratamiento antibiótico de la bacteriuria asintomática no retrasa el desarrollo de las alteraciones renales.
- Los quistes infectados o la pielonefritis en pacientes con una PQRA necesitan un ciclo prolongado de una fluoroquinolona i.v. seguida de profilaxis.
- Los cálculos urinarios deberían extraerse siempre que se pueda para reducir la necesidad de antibióticos.

TRASPLANTE RENAL

- Las IVU son una infección frecuente en los pacientes sometidos a trasplante renal y se asocian a disfunción y rechazo del injerto.
- El receptor debería recibir tratamiento antes del trasplante cuando exista una infección. Todos los pacientes deberían recibir profilaxis antibiótica perioperatoria.
- Se ha demostrado que un ciclo de al menos 6 meses con dosis bajas de TMP-SMX reduce las IVU tras el trasplante renal.[14] El ciprofloxacino y el norfloxacino son alternativas. Puede ser necesaria la profilaxis indefinida en pacientes con malformaciones anatómicas o alteraciones funcionales de las vías urinarias o que sufren IVU de repetición.
- Si el receptor desarrolla síntomas urinarios, trátelo de forma empírica con una fluoroquinolona o TMP-SMX durante 10-14 días.

BIBLIOGRAFÍA

1. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med.* 2002;113(suppl 1A):5S-13S.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 91: treatment of urinary tract infections in nonpregnant women. *Obstet Gynecol.* 2008;111: 785-794.
3. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. *Nat Rev Urol.* 2010;7:653-660.
4. Hooton TM. Uncomplicated urinary tract infection. *N Engl J Med.* 2012;366:1028-1037.
5. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis.* 2011;52:e103-e120.
6. European Association of Urology. 2008. http://www.uroweb.org/gls/pdf/Urological%20Infections%202010.pdf.
7. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, et al. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis.* 2005;40:643-654.
8. Grabe M, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, et al. *Guidelines on the Management of Urinary and Male Genital Tract Infections.* Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology (EAU); 2008:79-88.
9. Etienne M, Chavanet P, Sibert L, et al. Acute bacterial prostatitis: heterogeneity in diagnostic criteria and management. Retrospective multicentric analysis of 371 patients diagnosed with acute prostatitis. *BMC Infect Dis.* 2008;8:12.
10. Schaeffer AJ. Chronic prostatitis and the chronic pain syndrome. *N Engl J Med.* 2006;355:1690-1698.
11. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, et al. Diagnosis, prevention and treatment of cathe ter associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2010;50:625-663.
12. Gould CV, Umscheid CA, Agarwal RK, et al. Guideline for prevention of catheter-associated urinary tract infections 2009. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31:319-326.
13. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;48:503-535.
14. Fox BC, Sollinger HW, Belzer FO, et al. A prospective, randomized, double-blind study of trimethoprim-sulfamethoxazole for prophylaxis of infection in renal transplantation: clinical efficacy, absorption of trimethoprim-sulfamethoxazole, effects on the microflora, and the cost-benefit of prophylaxis. *Am J Med.* 1990;89:255-274.



Infecciones óseas y articulares

8

Molly F. Sarikonda y Jonas Marschall

OSTEOMIELITIS AGUDA Y CRÓNICA

- El término osteomielitis hace referencia a un proceso inflamatorio que afecta al hueso por acción de microorganismos infecciosos.
- Puede clasificarse en función de su duración (aguda o crónica), localización (tipo de hueso afectado) y origen (hematógena o contigua).
  - La infección se desarrolla durante días o semanas (osteomielitis aguda) o durante meses o años (osteomielitis crónica).
  - Se han descrito casos de osteomielitis en muchas localizaciones distintas, si bien deter-minados huesos la sufren más habitualmente (cuerpos vertebrales y extremidades con afectación vascular).
  - El origen de la infección puede ser una bacteriemia, que dé lugar a diseminación hematógena, o bien la extensión a partir de un foco de infección contiguo.
  - Véase la tabla 8-1 para consultar los contextos clínicos específicos asociados a los patógenos menos frecuentes.
- Las categorías de osteomielitis que analizaremos en detalle son tres: 1) osteomielitis hematógena; 2) osteomielitis asociada a diabetes y enfermedad vascular periférica, y 3) otros tipos de osteomielitis contigua.
- La osteomielitis es consecuencia de un inóculo microbiano a través del torrente circulatorio, de un traumatismo o de un proceso asociado a un cuerpo extraño implantado.
- Diversos factores de virulencia bacteriana facilitan la infección ósea (p. ej., aumento de la adherencia ósea en *Staphylococcus aureus*).[1]
- La inflamación local, con liberación de citocinas, radicales libres derivados del oxígeno tóxicos y enzimas proteolíticas, daña el hueso y el tejido y da lugar a la formación de un absceso.
- En la osteomielitis crónica, la invasión de los canales vasculares por pus produce en última instancia necrosis isquémica y fragmentos óseos desvascularizados («secuestros

óseos»).

OSTEOMIELITIS HEMATÓGENA

PRINCIPIOS GENERALES

Epidemiología

- La osteomielitis hematógena suele afectar a los cuerpos vertebrales y a los espacios intervertebrales (lumbares > torácicos > cervicales) en personas ancianas.[2]
- La afectación de otras articulaciones (sacroilíaca y esternoclavicular) es más frecuente en casos de consumo de drogas por vía parenteral (CDVP).
- A menudo se ven afectados tanto huesos como articulaciones.

Etiología

- La infección ósea tiene su origen en la bacteriemia (a veces transitoria e inaparente).
- Dicha infección suele ser monomicrobiana.
  - *S. aureus* y bacilos gramnegativos (incluido *Pseudomonas*) son los más comunes.[2]

TABLA 8-1 ORGANISMOS INFRECUENTES ASOCIADOS A INFECCIONES ÓSEAS Y ARTICULARES

Organismo	Contexto clínico	Consideraciones especiales
Mycobacterium tuberculosis	Exposición a un área endémica o contacto conocido con la tuberculosis	El sitio más frecuente de afectación ósea es la columna vertebral. Compruebe la infección por el VIH
Especies de *Brucella*	Exposición a un área endémica; puede haber antecedentes de ingestión de productos lácteos no pasteurizados o de exposición a animales	La sacroilitis y la osteomielitis son formas habituales de infección focal
Salmonella	Drepanocitosis	La infección suele afectar a huesos largos
Especies de *Candida*	Consumo de drogas por vía parenteral	
Flora oral humana (*Eikenella corrodens*, *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium*)	Inoculación en el hueso por la boca humana (p. ej., por una herida en la mano al dar un puñetazo a una persona en la cara) o al lamer una aguja intravenosa antes de inyectarse droga	Las mordeduras humanas comportan una elevada tasa de infección y a menudo requieren desbridamiento quirúrgico
Estreptococos del grupo B	Diabetes, neoplasia maligna subyacente	
Flora oral animal (*Pasteurella multocida*, especies de *Capnocytophaga*, anaerobios)	Mordedura de gato o de perro	En un contexto de lesión de tejido profundo, inicie el tratamiento antibiótico empírico. Se debe considerar la profilaxis contra la rabia
Mycoplasma hominis	Artritis séptica en el período de posparto o paciente inmunodeprimido	Puede haber antecedentes de manipulación de las vías urinarias
Especies de *Aeromonas*	Fractura abierta o herida contaminadas con agua	*Pseudomonas* es un patógeno también común en aguas contaminadas

- *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM) es un importante patógeno emergente en este contexto.[3]
- Otros organismos implicados son especies de *Streptococcus,* estafilococos coagulasanegativos y enterococos.

Factores de riesgo

- Edad avanzada y sexo masculino.[4]
- Condiciones que dan lugar a bacteriemia, como CDVP, infecciones urinarias y accesos vasculares, tales como vía venosa central o catéteres de diálisis.
- Enfermedad articular degenerativa preexistente.

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

Anamnesis

- La anamnesis ha de incluir los factores de riesgo de bacteriemia (p. ej., CDVP y síntomas urinarios) y concretar la presencia de síntomas locales, tales como dolor, inflamación y drenaje.
- Indague sobre el uso previo de antibióticos, ya que puede afectar a la recuperación del organismo infectante durante el cultivo.
- Síntomas sistémicos, como la fiebre, pueden estar o no presentes.

Exploración física

- La exploración ha de incorporar la inspección para detección de eritema, dolor a la palpación o fluctuación.
- La presencia de un trayecto fistuloso drenante es indicativa de osteomielitis crónica.
- Determine la presencia de complicaciones neurológicas en la osteomielitis vertebral (presente en hasta un tercio de los pacientes afectados).[5]

Diagnóstico diferencial

La osteocondrosis erosiva, la neoplasia maligna, la gota, la infección de tejidos blandos, la bursitis o la fractura pueden todas ellas asemejarse a la osteomielitis.

Pruebas diagnósticas

Pruebas de laboratorio

- Es necesario realizar pruebas basales como el hemograma completo y las pruebas de función renal y hepática.
- El recuento de leucocitos puede ser normal o estar elevado.
- La elevación de marcadores inflamatorios, tales como la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (CRP), se correlaciona con el grado de afectación ósea, aunque no es específica.
- **Deben obtenerse hemocultivos, que son positivos en un 58 % de los pacientes (intervalo del 30 al 78 %).**[2]
- Cuando un organismo es recuperado de un hemocultivo, deben evitarse técnicas más invasivas.

Diagnóstico por la imagen

- La RM es más sensible y específica (con porcentajes respectivos del 96 y el 93 %) que la TC, los estudios de gammagrafía o las radiografías simples.[6]
- Las radiografías simples pueden poner de manifiesto la inflamación de tejidos, el estrechamiento o ensanchamiento del espacio articular, la reacción perióstica y la destrucción ósea.
- La RM o la TC detectan complicaciones tales como la formación de abscesos paravertebrales.
- La RM es la prueba de elección para la osteomielitis vertebral en presencia de síntomas neurológicos. La afectación de un espacio intervertebral y dos vértebras adyacentes es un indicio que orienta el diagnóstico.

Técnicas diagnósticas

- La toma de muestras tisulares es necesaria en la mayor parte de los casos de osteomielitis con cultivos negativos.
- Si un paciente se encuentra clínicamente estable, se ha de hacer lo posible por obtener un diagnóstico microbiológico antes de proceder a la administración de antibióticos.
- Las muestras óseas obtenidas por biopsia con aguja guiada por TC o biopsia abierta han de remitirse al laboratorio para detección de bacterias aerobias y anaerobias, hongos y micobacterias y para su examen histológico.
- El rendimiento en la detección del organismo responsable por biopsia con aguja guiada por TC o biopsia abierta es del orden del 77 % (intervalo referido del 44 al 100 %), aunque este valor depende del método de obtención de muestras.[2]

TRATAMIENTO

Fármacos

- **Siempre que sea posible, la administración de antibióticos ha de retrasarse en el paciente estable hasta que pueda establecerse el diagnóstico tisular.**
- Los antibióticos han de dirigirse contra el organismo responsable y, generalmente, se administran por vía parenteral (tabla 8-2).
- La duración del tratamiento debe ser de 6 a 8 semanas, desde el último desbridamiento quirúrgico o los últimos hemocultivos positivos.

Otros tratamientos no farmacológicos

- Cuando la destrucción vertebral es extensa, puede ser necesario que el paciente utilice una faja u ortesis dorsal ajustada.
- En la osteomielitis, la fisioterapia resulta de utilidad para mejorar la funcionalidad una vez alcanzada la estabilidad neurológica.

TABLA 8-2 TRATAMIENTO DIRIGIDO CONTRA ORGANISMOS RESPONSABLES EN INFECCIONES ÓSEAS Y ARTICULARES

Microorganismo	Consideraciones generales	Primera opción	Opción alternativa
Staphylococcus aureus sensible a la meticilina	En el momento del alta, se suele dar preferencia a los antibióticos administrados una vez al día o por infusión continua, debido a su mayor facilidad de infusión en el domicilio	β-lactámico (oxacilina, 2 g i.v. cada 6 h o 12 g a lo largo de 24 h por infusión continua; cefazolina, 2 g i.v. cada 8 h)	Ceftriaxona, 2 g i.v. cada 24 h (puede preferirse a la cefazolina para administración ambulatoria)
Staphylococcus aureus resistente a la meticilina o estafilococos coagulasa-negativos	Los objetivos de concentración basal de vancomicina son 15-20 μg/ml y la administración dos veces al día es preferible al régimen de una vez al día	Vancomicina, 15-20 mg/kg i.v. cada 12 h	Daptomicina, 6 g/kg i.v. 24 h
S. aureus de sensibilidad intermedia a vancomicina (VISA)	Los datos para el tratamiento de VISA en infecciones óseas y articulares son limitados	Daptomicina, 6 g/kg i.v. cada 24 h	Linezolid, 600 mg p.o. cada 12 h
Especies estreptocócicas	En el momento del alta, se suele dar preferencia a los antibióticos administrados una vez al día o por infusión continua, debido a su mayor facilidad de infusión en el domicilio	Penicilina G, 3-4 millones de unidades i.v. cada 4 h o 12-18 millones de unidades a lo largo de 24 h por bomba de infusión continua	Ceftriaxona, 2 g i.v. cada 24 h

Bacilos gramnegativos intestinales (*Escherichia coli, Klebsiella* y especies de *Proteus*)	El tratamiento ha de estar basado en pruebas de sensibilidad antibiótica. Hasta que se disponga de resultados referidos a sensibilidad, el tratamiento ha de orientarse en función del antibiograma individual del hospital	Fluoroquinolona (ciprofloxacino, 750 mg p.o. cada 12 h), cefalosporina de tercera generación (ceftriaxona, 2 g i.v. cada 24 h), carbapenémicos (ertapenem, 1 g i.v. cada 24 h)	Cefepima, 2 g cada 12 h
Pseudomonas aeruginosa	La cobertura antipseudomonas requiere dosis de tratamiento antibiótico superiores o más frecuentes	Fluoroquinolona (ciprofloxacino, 750 mg p.o. cada 12 h); cefepima o ceftazidima, 2 g i.v. cada 8 h	Piperacilina-tazobactam, 4,5 g i.v. cada 6 h
Anaerobios	La cobertura anaeróbica es adecuada cuando en el régimen se incluyen carbapenémicos y piperacilina-tazobactam y no es necesaria cobertura añadida adicional	Metronidazol, 500 mg p.o. cada 8 h	Clindamicina, 300-600 mg p.o. cada 6-8 h, es preferible en casos en los que se sospecha la presencia de flora oral

Tratamiento quirúrgico

- A menudo, la cirugía no es necesaria en casos de osteomielitis hematógena aguda no complicada.
- La intervención quirúrgica se requiere cuando se ha de drenar un absceso grande y se deben conseguir estabilización vertebral o alivio de la compresión de las vértebras; los cultivos intraoperatorios y el estudio anatomopatológico pueden ayudar a precisar el diagnóstico.

CONSIDERACIONES ESPECIALES

Osteomielitis con cultivos negativos

- En ocasiones se produce osteomielitis vertebral hematógena, con independencia de los intentos de obtener una biopsia adecuada, y en la mayor parte de los casos ello se debe

a exposición previa a antibióticos y/o errores en la obtención de muestras.

- Cuando el cultivo inicial sea negativo, repita la biopsia con técnica de biopsia abierta, dejando un período libre de antibióticos y considerando todos los métodos moleculares.
- Si no se obtienen resultados en el cultivo, se ha de intentar favorecer la cobertura de los organismos responsables más probables.

TABLA 8-3 POSOLOGÍA DE ANTIBIÓTICOS CONTRA INFECCIONES ÓSEAS Y ARTICULARES EN PACIENTES EN DIÁLISIS

Antibiótico	Posología
Vancomicina	20 mg/kg como dosis de carga durante la última hora de la sesión de diálisis; a continuación, 500 mg durante los últimos 30 min de cada sesión de diálisis subsiguiente
Ceftazidima	1 g después de cada sesión de diálisis
Cefazolina	20 mg/kg después de cada sesión de diálisis
Daptomicina	6 mg/kg después de cada sesión de diálisis

- En el tratamiento empírico, y en el de la osteomielitis hematógena con cultivos negativos, puede ser razonable optar por una combinación de vancomicina con una cefalosporina de tercera o cuarta generación.

Pacientes en diálisis

Se ha de prestar atención a elegir un régimen antibiótico que se pueda administrar con facilidad durante la diálisis (tabla 8-3).

COMPLICACIONES

- La inestabilidad vertebral y la afectación neurológica son posibles en los casos de osteomielitis vertebral.
- El absceso asociado (absceso en el psoas, epidural o paravertebral en la osteomielitis vertebral) puede requerir la colocación de un drenaje o drenaje quirúrgico abierto.
- El 12 % de los casos de osteomielitis vertebral lumbar son complicados por un absceso epidural, siendo mayores las tasas del mismo registradas en la osteomielitis torácica y cervical.[7]
- La antibioticoterapia a largo plazo se ve complicada a veces por infecciones relacionadas con catéteres, por infección por *C. difficile,* por toxicidad hematológica, renal o hepática y por otros efectos adversos específicos de los diferentes antibióticos.

OBSERVACIÓN/SEGUIMIENTO

- La revaloración clínica ha de realizarse de 3 a 6 semanas después de iniciado el tratamiento.
- Cuando los síntomas no mejoran y los marcadores inflamatorios (CRP y VSG) están elevados de manera persistente, está justificado pensar en el posible fracaso de dicho tratamiento.
- La repetición de las técnicas de imagen no está indicada como proceso de rutina, ya que no se correlaciona bien con el grado de curación clínica, aunque es posible proceder a ella para casos que empeoran o no mejoran o para verificar la resolución de un absceso grande.[8]

RESULTADO/PRONÓSTICO

- La osteomielitis aguda suele ser más fácil de curar que la infección ósea crónica.
- Las tasas de curación de la osteomielitis vertebral se aproximan al 90 %, con una mortalidad < 5 %.[2]
- En una parte minoritaria de los pacientes aquejados de osteomielitis vertebral, el dolor de espalda y los síntomas neurológicos persisten, y las limitaciones funcionales pueden mantenerse en hasta un tercio de los supervivientes.[7]

OSTEOMIELITIS ASOCIADA A DIABETES Y ENFERMEDAD VASCULAR PERIFÉRICA

PRINCIPIOS GENERALES

- Este tipo de osteomielitis se desarrolla casi exclusivamente en los pies de pacientes de riesgo, a menudo como consecuencia de una úlcera por presión.
- Se trata de infecciones polimicrobianas con organismos frecuentes, como *S. aureus,* otros cocos grampositivos, como los estreptococos, y diversos organismos gramnegativos y anaerobios.[9]
- Los factores de riesgo de infección del pie en un contexto de diabetes y/o enfermedad vascular periférica comprenden afectación vascular, mal control de la glucosa o evidencia de lesión orgánica terminal diabética, calzado mal ajustado y traumatismos.
- Entre las estrategias preventivas cabe citar las siguientes:
  - Optimización del control de la glucosa en diabéticos.
  - Promoción de la interrupción del consumo de tabaco.
  - Uso de un calzado adecuado y minimización del riesgo de traumatismos.

- Los pacientes deben proceder a diario a la autoexploración de los pies.
- Aplicación precoz de cuidado de las heridas en las úlceras de los pies.

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

Anamnesis

- Determine el tiempo de duración de la úlcera y los antecedentes de episodios previos de osteomielitis del pie. La presencia duradera (> 2 semanas) de una úlcera en el pie sobre una prominencia ósea aumenta la probabilidad de osteomielitis.
- Interrogue al paciente sobre los posibles síntomas asociados locales (p. ej., drenaje de heridas, eritema, dolor a la palpación) y sistémicos (p. ej., fiebre y escalofríos).
- Los traumatismos pueden ser indicativos de fractura o presencia de cuerpo extraño.

TABLA 8-4 SEGUIMIENTO DE LABORATORIO PARA TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO AMBULATORIO PARA LOS ANTIBIÓTICOS DE USO MÁS FRECUENTE

Antibiótico	Pruebas de laboratorio/frecuencias propuestas
Vancomicina	HC una vez a la semana PMB dos veces a la semana Concentración basal de vancomicina dos veces a la semana (objetivo 15-20 mg/l)
Penicilina	HC y PMB una vez a la semana
Oxacilina o nafcilina	HC y PMC una vez a la semana
Cefazolina	HC y PMB una vez a la semana
Ceftriaxona	HC y PMC una vez a la semana
Carbapenémicos	HC y PMC una vez a la semana
Daptomicina	HC, PMB y CPK una vez a la semana

CPK, creatina fosfocinasa; HC, hemograma completo; PMB, perfil metabólico básico; PMC, perfil metabólico completo.

Exploración física

- Mida el tamaño y la profundidad de la úlcera. Las úlceras > 2 cm^2 de tamaño y > 3 mm de profundidad incrementan la probabilidad de infección ósea subyacente.[10]
- Compruebe los pulsos pedios para valorar el riego vascular.

- El hueso visible o sondable es indicativo de un diagnóstico provisional de osteomielitis.

Diagnóstico diferencial

La úlcera de pie diabético infectado sin afectación ósea y cambios neuropáticos (es decir, la artropatía de Charcot) puede remedar una osteomielitis de pie diabético en su presentación clínica y en las pruebas de imagen.

Pruebas diagnósticas

Pruebas de laboratorio

- Es necesario realizar pruebas basales, como el hemograma completo y las pruebas de función renal y hepática.
- El recuento de leucocitos puede ser normal o estar elevado.
- La elevación de marcadores inflamatorios, tales como la VSG y la CRP, se correlaciona con la presencia de afectación ósea, aunque no es específica. La elevación de la VSG por encima de 70 mm/h aumenta la probabilidad de osteomielitis según un factor de 11.[10]
- Si hay signos de infección sistémica deben obtenerse hemocultivos.

Diagnóstico por la imagen

- Las radiografías simples identifican la osteopenia local con transparencias óseas o reacciones periósticas que, sin embargo, pueden tardar de 2 a 4 semanas en ser positivas.
- La RM es más útil que la TC y las pruebas de medicina nuclear, por lo que es la técnica de elección en la mayoría de los casos, con una sensibilidad del 90 al 100 %.[11] La gammagrafía con indio 111 puede resultar de utilidad en la diferenciación de la osteomielitis y los cambios de Charcot en pacientes seleccionados.[11,12]

Técnicas diagnósticas

- El frotis superficial no es necesariamente indicativo de la presencia de organismos más profundos, aunque puede emplearse para identificar organismos resistentes, como el SARM, y presenta la correlación más alta entre cultivos superficiales y óseos (40 %).[13]
- La biopsia ósea transcutánea permite obtener muestras de hueso para histología y cultivo.
- El aporte vascular se valora (generalmente por medición del índice tobillo-brazo) con el fin de determinar la posible necesidad de técnicas de revascularización.

TRATAMIENTO

Fármacos

- La curación por medio de tratamiento médico, sin intervención quirúrgica o con un mínimo desbridamiento, es posible en casos en los que no hay gangrena extensa, necrosis o infección que suponga una amenaza para la extremidad.[14]
- Los antibióticos suelen administrarse durante 4-6 semanas, período que puede ampliarse, cuando queda hueso con infección crónica, o reducirse, cuando todo el tejido y el hueso infectados son extirpados quirúrgicamente.
- Es posible emplear antibióticos orales de alta disponibilidad (p. ej., metronidazol y fluoroquinolonas), aunque en la mayoría de las ocasiones son preferibles los antibióticos parenterales.
- No hay un régimen determinado que haya demostrado su superioridad, y se han realizado pocos ensayos de comparación directa que permitan orientar el tratamiento.
- Si se dispone de los resultados del cultivo profundo, debe utilizarse un tratamiento dirigido contra los organismos aislados (v. tabla 8-2).
- Si no se dispone de ellos, se han de aplicar cobertura polimicrobiana y las consideraciones de orientación de la opción terapéutica, entre las que cabe mencionar las siguientes:
  - Facilidad de administración en régimen ambulatorio.
  - Factores de riesgo de presencia de bacilos gramnegativos resistentes como *Pseudomonas* (tratamiento antibiótico previo, úlcera de larga duración y úlcera embebida en agua) o de infección por SARM.
  - Cultivo superficial de organismos resistentes.
- Entre los tratamientos empíricos utilizados habitualmente en nuestro centro se encuentran los siguientes:
  - Vancomicina en dosis de 15 a 20 mg/kg i.v. cada 12 h **más** ciprofloxacino en dosis de 750 mg p.o. cada 12 h **más** metronidazol en dosis de 500 mg p.o. cada 8 h.
  - Vancomicina en dosis de 15 a 20 mg/kg i.v. cada 12 h **más** ceftriaxona en dosis de 2 g i.v. cada 24 h **más** metronidazol en dosis de 500 mg p.o. cada 8 h.
  - Vancomicina en dosis de 15 a 20 mg/kg i.v. cada 12 h **más** cefepima en dosis de 2 g i.v. cada 8-12 h **más** metronidazol en dosis de 500 mg p.o. cada 8 h.
  - Vancomicina en dosis de 15 a 20 mg/kg i.v. cada 12 h **más** ertapenem en dosis de 1 g i.v. cada 24 h.

Otros tratamientos no farmacológicos

- El control óptimo de la glucosa es importante para la curación adecuada en todos los pacientes diabéticos.
- El cuidado local de las heridas con desbridamiento regular del tejido desvitalizado es esencial.

Tratamiento quirúrgico

- La cirugía ortopédica o la consulta podológica están habitualmente indicadas.
- El desbridamiento y/o la amputación son a menudo necesarios para la curación, en especial cuando hay hueso con infección crónica.
- La revascularización es necesaria en casos de aporte vascular insuficiente.

CONSIDERACIONES ESPECIALES

En los pacientes en diálisis se ha de prestar atención a elegir un régimen antibiótico que pueda ser fácilmente administrado durante la misma (v. tabla 8-3).

COMPLICACIONES

- La amputación de pie/extremidad infectados comporta una elevada morbilidad.
- Pueden producirse complicaciones del tratamiento antibiótico a largo plazo (p. ej., infecciones relacionadas con catéteres, toxicidad hematológica, renal o hepática, y otros efectos adversos específicos de cada antibiótico) (tabla 8-4).

OBSERVACIÓN/SEGUIMIENTO

- La reevaluación clínica para valorar el posible agravamiento de la infección o la mala cicatrización de heridas ha de realizarse de 3 a 6 semanas después de iniciado el tratamiento.
- Cuando los síntomas no mejoran y los marcadores inflamatorios (CRP y VSG) están elevados de manera persistente, está justificado pensar en el posible fracaso de dicho tratamiento.
- La repetición de las técnicas de imagen no está indicada como proceso de rutina.

RESULTADO/PRONÓSTICO

Más de un tercio de los pacientes requieren amputación de mayor o menor grado en el período de 1 a 3 años siguiente al tratamiento.[15]

OTRAS OSTEOMIELITIS CONTIGUAS

PRINCIPIOS GENERALES

Epidemiología

Además de la diabética y la asociada a la enfermedad vascular periférica, hay tres tipos principales de osteomielitis contiguas:

- Asociada a materiales o cuerpos extraños (exceptuando la infección de prótesis articulares, que se trata separadamente).
- Asociada a traumatismo, secundaria a fracturas abiertas.
- Osteomielitis que complica las úlceras de decúbito.

Etiología

- *S. aureus* es frecuente en todos los tipos de osteomielitis contigua.
- Los estafilococos coagulasa-negativos y *Propionibacterium* se asocian a cuerpos extraños o materiales en la infección subaguda.
- La microbiología asociada a traumatismo varía en función del entorno de la fractura abierta y puede incluir organismos poco habituales.
- La osteomielitis asociada a úlcera de decúbito suele ser polimicrobiana y, en ella, son frecuentes los organismos fecales.

Factores de riesgo

- Presencia de materiales implantados o cuerpos extraños.
- Fractura abierta con contaminación importante.
- Úlcera de decúbito en estadio IV no cicatrizada.

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

Anamnesis

- Los síntomas sistémicos, como la fiebre, están a menudo ausentes en la osteomielitis subaguda o crónica.
- En la exploración es frecuente hallar síntomas locales como dolor aumentado, eritema o drenaje.
- Indague sobre el uso previo de antibióticos, ya que puede afectar a la recuperación del organismo infectante durante el cultivo.
- En caso de fracturas abiertas, el mecanismo de lesión y el tipo y el grado de contaminación pueden orientar sobre los organismos responsables.
- Signos focales de infección como olor fétido, drenaje, eritema, dolor a la palpación, mala cicatrización de heridas o hueso expuesto son indicativos de presencia de dicha infección.

- El incremento del dolor es a menudo el único síntoma en pacientes con infección asociada a materiales implantados.

Exploración física

- Inspeccione la herida para detectar signos de infección (p. ej., drenaje, eritema e inflamación) en infecciones asociadas a traumatismos o materiales implantados.
- Un trayecto fistuloso drenante es, en ocasiones, indicio de osteomielitis crónica en infecciones asociadas a traumatismos o materiales implantados.
- Aun en presencia de hueso visible, el diagnóstico clínico de osteomielitis es poco fiable en las úlceras de decúbito.[16]

Diagnóstico diferencial

La osteomielitis puede confundirse con una infección de tejidos blandos con afectación ósea en todos los tipos de osteomielitis contigua y con un fallo mecánico en la osteomielitis asociada a material implantado.

Pruebas diagnósticas

Pruebas de laboratorio

- Están indicadas pruebas basales como el hemograma completo y las pruebas de función renal y hepática.
- El recuento de leucocitos puede ser normal o estar elevado.
- La elevación de marcadores inflamatorios, tales como la VSG y CRP, se correlaciona con la presencia de afectación ósea, aunque no es específica.
- Deben obtenerse hemocultivos en caso de que haya signos de infección sistémica.

Diagnóstico por la imagen

- Las radiografías simples pueden identificar la inflamación de tejidos blandos, en tanto que la destrucción ósea puede ser difícil de interpretar en un contexto de hueso alterado por fracturas, cambios quirúrgicos o alteraciones óseas relacionadas con la presión.[17] En ocasiones también se registran aflojamiento de material implantado o no consolidación de fracturas.
- La TC, la RM o los estudios de medicina nuclear también se emplean como ayuda al diagnóstico de osteomielitis asociada a úlcera de decúbito.
- La RM presenta las mejores sensibilidad (98 %) y especificidad (89 %).[18]
- En la práctica, a menudo el diagnóstico definitivo de las infecciones asociadas a traumatismo o a material implantado se establece quirúrgicamente, más que por medios radiográficos.

Técnicas diagnósticas

- El frotis superficial de las úlceras de decúbito indica colonización y generalmente no es útil para la determinación del organismo responsable.[16]
- En las infecciones asociadas a traumatismo o a material implantado, con frecuencia se puede disponer de muestras quirúrgicas profundas, que constituyen una ayuda inestimable para la elección del tratamiento.
- La biopsia ósea con cultivo resulta útil en casos de sospecha de osteomielitis asociada a úlcera de decúbito, tanto a efectos del diagnóstico como de las opciones de tratamiento.

TRATAMIENTO

Casi siempre es necesario un abordaje combinado médico y quirúrgico para la curación de este tipo de infecciones. La osteomielitis crónica asociada a decúbito no necesita a veces antibióticos a largo plazo, que comportan riesgo de efectos adversos relacionados. Una opción razonable puede consistir en tratar solamente las «exacerbaciones» más aparentes de la enfermedad.

Fármacos

- Los antibióticos se suelen administrar durante 6 semanas, generalmente por vía i.v.
- Si se dispone de los resultados del cultivo profundo, debe utilizarse un tratamiento dirigido contra los organismos aislados (v. tabla 8-2).
- El tratamiento empírico ha de reservarse para la osteomielitis asociada a material implantado o a traumatismo con cultivos negativos.
- El tratamiento empírico de la osteomielitis asociada a úlcera de decúbito ha de cubrir organismos grampositivos (incluido el SARM), gramnegativos y anaerobios.
  - Una opción razonable es la cobertura de gramnegativos y grampositivos (ciprofloxacino en dosis de 750 mg p.o. dos veces al día **o** ceftriaxona en dosis de 2 g i.v. una vez al día) **y** cobertura de anaerobios (metronidazol en dosis de 500 mg p.o. tres veces al día), con adición de vancomicina parenteral si se cultiva SARM o si el paciente es de alto riesgo.
  - Tenga en cuenta el riesgo de presencia de organismos resistentes en pacientes ingresados en centros de asistencia a largo plazo y en los que hayan recibido tratamiento antibiótico previo, y considere la aplicación de una cobertura más amplia de gramnegativos, con carbapenémico, penicilina antipseudomonas o cefalosporina de cuarta generación.

Otros tratamientos no farmacológicos

El cuidado local de las heridas con desbridamiento regular del tejido desvitalizado resulta esencial, y la descarga de la presión es útil en las úlceras de decúbito.

Tratamiento quirúrgico

- El desbridamiento y la retirada del material implantado, cuando está presente, son con frecuencia necesarios para alcanzar la curación.
- El tratamiento antibiótico inhibidor (analizado en la sección dedicada a las infecciones de prótesis articulares) es conveniente cuando el material implantado no puede retirarse.
- En ocasiones es necesaria la cobertura de la herida con injertos o colgajos para conseguir su cierre completo.
- En ciertos casos de úlcera de decúbito resulta adecuada la colostomía de descarga para evitar la contaminación de heridas.

CONSIDERACIONES ESPECIALES

En los pacientes en diálisis se ha de prestar atención a elegir un régimen antibiótico que se pueda administrar con facilidad durante la diálisis (v. tabla 8-3).

COMPLICACIONES

- Pérdida de una extremidad funcional (osteomielitis asociada a material implantado o traumatismo).
- La osteomielitis crónica en la infección asociada a úlcera de decúbito puede ser de difícil curación.

OBSERVACIÓN/SEGUIMIENTO

- La reevaluación clínica para valorar el posible agravamiento de la infección o la mala cicatrización de heridas está indicada de 3 a 6 semanas después de iniciado el tratamiento.
- Cuando los síntomas no mejoran y los marcadores inflamatorios (CRP y VSG) están elevados de manera persistente, está justificado pensar en el posible fracaso de dicho tratamiento.
- La repetición de las técnicas de imagen no está indicada como proceso de rutina.

RESULTADO/PRONÓSTICO

- El pronóstico es variable y depende de diversos factores, tales como edad, patologías concurrentes, organismo responsable y tipo de osteomielitis contigua.
- La bacteriemia debida a úlceras de decúbito se asocia a una elevada tasa de mortalidad en ancianos (de hasta el 50 %).[19]

ARTRITIS SÉPTICA DE LAS ARTICULACIONES NATIVAS

ARTRITIS GONOCÓCICA

PRINCIPIOS GENERALES

- La infección gonocócica diseminada (IGD) es consecuencia de la diseminación bacteriémica de *Neisseria gonorrhoeae.*
- La IGD se presenta en una de las dos formas siguientes:
  - Tenosinovitis, dermatitis papulopustulosa y artralgia (sin artritis purulenta patente).
  - Artritis purulenta sin afectación cutánea.
- *N. gonorrhoeae* produce varios factores de virulencia que le permiten diseminarse a partir de la colonización de las mucosas, y sus pilosidades facilitan su unión a la membrana sinovial.[20]
- La artritis gonocócica es la forma de artritis bacteriana más frecuente en adultos jóvenes.
- La artritis séptica complica la IGD en la mitad de los casos registrados y es menos probable que se asocie a los hallazgos cutáneos clásicos o la tenosinovitis.
- La infección se produce por bacteriemia oculta a partir de una infección mucosa, habitualmente asintomática (genitourinaria, rectal u orofaríngea), que se disemina.
- Entre los factores de riesgo están la pertenencia a población de adultos jóvenes sexualmente activos, el sexo femenino, la menstruación, el embarazo y el posparto en mujeres, y las deficiencias del complemento.[20]

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

Antecedentes

- La tríada clásica de la IGD, con poliartralgias migratorias, tenosinovitis (sobre todo en dedos de las manos, manos y muñecas) y dermatitis, es menos probable que se presente en un contexto de artritis séptica.
- En casos de artritis séptica, es posible que los únicos síntomas clínicos sean monoartritis u oligoartritis y fiebre.
- La IGD se da preferentemente en las articulaciones de la muñeca y la rodilla.

Exploración física

- Examine la piel para determinar sus características y la presencia de máculas y pápulas indoloras en brazos, piernas o tronco.
- Realice un cuidadoso examen de las articulaciones.

Diagnóstico diferencial

Otras causas de artritis infecciosa y no infecciosa (artritis séptica bacteriana, artritis gotosa y artritis reactiva [ARe]), meningococemia, sífilis secundaria y enfermedad del tejido conjuntivo pueden confundirse con la IGD.

Pruebas diagnósticas

El diagnóstico se suele basar en criterios clínicos y epidemiológicos debido al bajo rendimiento de las técnicas diagnósticas.

Pruebas de laboratorio

- El recuento de leucocitos y los marcadores inflamatorios (VSG y CRP) pueden estar elevados, aunque no son específicos.
- Los cultivos cutáneos y sinoviales y los hemocultivos rara vez son positivos, en tanto que los cultivos genitourinarios son positivos en más del 80 % de los pacientes.[20]
- Las sondas de ADN y las pruebas de amplificación de ácido nucleico han sido aprobadas por la FDA para muestras uretrales y endocervicales y son altamente sensibles y específicas.[21]
- Se ha de proceder a la detección selectiva de otras enfermedades de transmisión sexual, incluida la infección por el VIH.

Diagnóstico por la imagen

- Las radiografías simples pueden poner de manifiesto el derrame.
- La RM y la TC se emplean para detectar la artritis séptica, los derrames, los abscesos o el edema tisular.

Técnicas diagnósticas

- La artrocentesis es la prueba de elección, si bien sus resultados son escasos para cultivos positivos.
- Debe identificarse derrame purulento (> 50 000 leucocitos).
- La tinción de Gram es positiva en < 25 % de los casos y el cultivo lo es en el 50 %; la PCR puede detectar *N. gonorrhoeae* con un elevado grado de sensibilidad.[22]

TRATAMIENTO

Fármacos

- En un contexto clínico apropiado (adulto joven sexualmente activo), es necesario instaurar el tratamiento empírico de la IGD.
  - Como tratamiento inicial, se emplea ceftriaxona en dosis de 1 g i.v. cada 24 h o cefotaxima en dosis de 1 g i.v. cada 8 h.
  - Después de que se produzca una mejora, es posible pasar a tratamiento oral con cefixima en dosis de 400 mg p.o. dos veces al día durante 24-48 h.[23]
- Trate al paciente durante un total de 7 a 14 días.
- Los pacientes también han de recibir tratamiento contra la infección por clamidias (doxiciclina en dosis de 100 mg p.o. dos veces al día durante 7 días es una posible opción).

Tratamiento quirúrgico

El drenaje por aspiración con aguja repetida o por artroscopia es necesario en casos de artritis purulenta debida a IGD.

CONSIDERACIONES ESPECIALES

Las parejas sexuales han de recibir tratamiento de la infección por *Neisseria* y *Chlamydia.*

COMPLICACIONES

Las complicaciones, poco comunes, son lesión articular, osteomielitis, meningitis y endocarditis.

OBSERVACIÓN/SEGUIMIENTO

Los pacientes con infección por *Neisseria* recurrente han de ser sometidos a cribado para detectar posible deficiencia del complemento.

RESULTADO/PRONÓSTICO

El pronóstico es bueno, con recuperación de la función articular normal en la gran mayoría de los pacientes.

ARTRITIS NO GONOCÓCICA

PRINCIPIOS GENERALES

- Las bacterias penetran en el espacio articular, desencadenando una respuesta inflamatoria aguda con células inflamatorias agudas y crónicas. Las citocinas y las proteasas degradan el cartílago y, a continuación, se produce una progresión a pérdida de hueso subcondral.[24]
- La artritis séptica no gonocócica es la enfermedad articular que induce destrucción más rápidamente.
- En la población general se registran de 10 a 20 casos por cada 100 000 personas.[24]
- Las grandes articulaciones se ven afectadas más a menudo que las pequeñas, y hasta el 60 % de los casos se registran en la cadera o la rodilla.[25]
- La infección articular tiene lugar más habitualmente por diseminación hematógena, que puede ser persistente, con una fuente identificable, o transitoria o, con menor frecuencia, es inducida por inoculación directa (cirugía articular, artrocentesis y herida por punción).
- El causante más común de la artritis séptica bacteriana es *S. aureus,* con incidencia creciente del SARM.[26]
- Otras causas bacterianas habituales son los estreptococos del grupo B, en diabéticos, los bacilos gramnegativos, en pacientes ancianos o debilitados, y los estafilococos coagulasanegativos, en pacientes que han sido sometidos a intervenciones médicas.
- Entre los factores de riesgo cabe mencionar la edad avanzada, la artritis reumatoide, la diabetes mellitus, la neoplasia maligna, los factores de riesgo de bacteriemia (p. ej., catéter vascular y CDVP) y la manipulación articular.

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

- Los pacientes se presentan con artritis monoarticular de inicio agudo, caracterizada por dolor, inflamación y limitación del movimiento de la articulación afectada, a menudo acompañados de fiebre.
- La exploración suele poner de manifiesto una articulación caliente, sensible a la palpación, con derrame y disminución de la amplitud de movimiento activo y pasivo. En el caso de las articulaciones del hombro y la cadera, la exploración suele ser dificultosa y poco reveladora.

Diagnóstico diferencial

La artritis séptica no gonocócica ha de diferenciarse de otras causas de artritis infecciosa y no infecciosa (p. ej., artritis gonocócica, gota, seudogota y ARe), y de la enfermedad de

Lyme y la enfermedad del tejido conjuntivo.

Pruebas diagnósticas

Pruebas de laboratorio

- El recuento de leucocitos y los marcadores inflamatorios (VSG y CRP) pueden estar elevados, aunque no son específicos.
- Se han de realizar hemocultivos.

Diagnóstico por la imagen

- Las radiografías simples identifican el derrame.
- La RM y la TC pueden emplearse para detectar artritis séptica, derrames, abscesos o edema tisular.

Técnicas diagnósticas

- **La artrocentesis es la prueba de elección.**
- La guía radioscópica es en ocasiones necesaria, debido a la dificultad de acceso (articulación de la cadera).
- El líquido debe remitirse para ser analizado y para obtención de recuento celular y fórmula leucocítica (típicamente > 50 000 leucocitos), examen de cristales, tinción de Gram y cultivo.
- La tinción de Gram es positiva en el 50 % de los casos, en tanto que el cultivo en > 80 %.[27]

TRATAMIENTO

Fármacos

- El tratamiento empírico debe basarse en la tinción de Gram y en el contexto clínico y, a menudo, incluye tratamiento dirigido contra *S. aureus* y estreptococos.
  - Vancomicina en dosis de 15 a 20 mg/kg i.v. cada 8-12 h **más** ceftriaxona en dosis de 2 g i.v. cada 24 h es una opción razonable, que puede continuarse en los casos con cultivo negativo.
- El tratamiento dirigido es similar al de otras infecciones óseas (v. tabla 8-2).
- La pauta terapéutica habitual se prolonga de 2 a 4 semanas.

Tratamiento quirúrgico

- El drenaje por aspiración con aguja repetida (puede requerirse drenaje diario) o la artroscopia son necesarios en la artritis purulenta.

- Si no es posible mantener un drenaje idóneo con medios menos invasivos o si se ve afectada la articulación de la cadera, se procede a drenaje quirúrgico abierto.

CONSIDERACIONES ESPECIALES

- Otras causas de artritis séptica infecciosa son las siguientes:
  - Artritis micobacteriana y fúngica, que se presenta como artritis crónica.
  - Artritis de Lyme, que se presenta como monoartritis crónica, generalmente en las rodillas.
- En los pacientes en diálisis, se ha de prestar atención a elegir un régimen antibiótico que pueda ser fácilmente administrado durante la misma (v. tabla 8-3).

COMPLICACIONES

- Las complicaciones incluyen lesión articular (50 % de los casos), osteomielitis y complicaciones de la bacteriemia prolongada (endocarditis y diseminación a otros órganos).
- La tasa de mortalidad es significativa (del 5 al 15 %).[28]

OBSERVACIÓN/SEGUIMIENTO

- La reevaluación clínica para observación de la infección está indicada en las 4 primeras semanas de tratamiento.
- La artrocentesis repetida en breve plazo o el drenaje quirúrgico están indicados si los síntomas empeoran o no mejoran con un tratamiento adecuado.

RESULTADO/PRONÓSTICO

El pronóstico es bueno, aunque las elevadas tasas de lesión articular permanente (> 40 % de los adultos analizados en una serie presentaron un mal resultado articular) y las tasas no modificadas de mortalidad resultan desalentadoras.[28]

INFECCIONES DE PRÓTESIS ARTICULARES

PRINCIPIOS GENERALES

- Los microorganismos se introducen en el momento de la cirugía o a través de bacteriemia transitoria o persistente.

- Las bacterias se adhieren a la prótesis y la formación de biopelícula protege los organismos de la respuesta inmunitaria del huésped y limita la penetración de antimicrobianos.[29]
- Las infecciones de prótesis articulares son patologías que afectan sobre todo a adultos mayores, como consecuencia de la necesidad de realizar en ellos intervenciones quirúrgicas de sustitución articular en casos de artrosis avanzada.
- Las tasas de infección son < 1 % en la sustitución de cadera y < 2 % en la de rodilla, aunque los miles de operaciones de este tipo que se realizan al año hacen que el número de prótesis infectadas sea elevado.[29]
- La **infección temprana** (, 3 meses después de la cirugía) y la **infección retardada** (de 3 a 24 meses después de la cirugía) son debidas fundamentalmente a organismos introducidos en el momento de la intervención.
- La **infección tardía** (> 24 meses después de la cirugía) suele deberse a diseminación hematógena a partir de infecciones cutáneas, de las vías respiratorias, dentales o urinarias.
- Los organismos aislados más habitualmente son estafilococos coagulasa-negativos, (del 30 al 43 %), *S. aureus* (del 12 al 23 %), flora mixta (del 10 al 11 %), estreptococos (del 9 al 10 %), bacilos gramnegativos (del 3 al 6 %), enterococos (del 3 al 7 %) y anaerobios (del 2 al 4 %).[29]
- Entre los factores de riesgo cabe citar los siguientes:
  - Edad avanzada.
  - Cuadros patológicos concurrentes, tales como artritis reumatoide, psoriasis, diabetes mellitus, estado de inmunodepresión, neoplasia maligna, obesidad o mal estado nutricional.
  - Cirugía previa en la localización de la prótesis.
  - Primeros 2 años después de una sustitución articular.

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

- La infección temprana a menudo se presenta con dolor articular de inicio agudo, derrame, eritema y calor en la localización de la prótesis, y fiebre.
- La infección retardada tiene un desarrollo más gradual de síntomas tales como aflojamiento del implante o dolor en ausencia de síntomas sistémicos. La presentación de las infecciones retardadas depende de la virulencia del organismo responsable.
- La exploración minuciosa de la articulación y el sitio de incisión puede poner de manifiesto eritema y celulitis, secreción, dehiscencia de la herida, formación de trayectos fistulosos y dolor con el movimiento activo o pasivo.

Diagnóstico diferencial

Los problemas mecánicos asépticos (gota, seudogota, hemartros o aflojamiento de la prótesis) tienen en ocasiones una presentación similar.

Pruebas diagnósticas

La diferenciación de la infección y los problemas mecánicos se lleva a cabo fundamentalmente tomando muestras de tejido profundo o de líquido, por aspiración articular o exploración quirúrgica.

Pruebas de laboratorio

- El recuento de leucocitos y los marcadores inflamatorios (VSG y CRP) pueden estar elevados, aunque no son específicos.
- Han de realizarse hemocultivos, si bien su rendimiento es bajo.

Diagnóstico por la imagen

- Las radiografías simples pueden detectar el aflojamiento de la prótesis o la osteomielitis.
- La RM y la TC se ven dificultadas por los artefactos metálicos.

Técnicas diagnósticas

- La aspiración articular puede poner de manifiesto incremento del número de leucocitos y organismos en la tinción de Gram o el cultivo, lo que resulta coherente con la presencia de infección, si bien en ocasiones los pacientes son sometidos directamente a exploración quirúrgica, en el caso de que la sospecha de infección sea alta o sea necesaria la sustitución o reparación de la prótesis.
- Para aumentar el rendimiento de los cultivos es necesario enviar numerosas muestras de todas las técnicas quirúrgicas.

TRATAMIENTO

La infección demostrada requiere tratamiento médico y quirúrgico combinado.

Fármacos

- El tratamiento empírico ha de basarse en la tinción de Gram y se debe mantener hasta que se obtengan cultivos profundos, siempre que el paciente se encuentre clínicamente estable.
- Cuando el tratamiento empírico está justificado, ha de dirigirse contra los organismos más comunes, como *S. aureus*, estafilococos coagulasa-negativos y organismos gramnegativos.

- El tratamiento dirigido es similar al de otras infecciones óseas (v. tabla 8-2), con la excepción de la adición de rifampicina en la infección estafilocócica.
- **En los casos de material implantado retenido (es decir, en la infección temprana por material retenido o en la infección tardía cuando dicho material no puede ser retirado), las infecciones estafilocócicas se tratan con rifampicina en dosis de 300 mg p.o. dos veces al día, debido a su actividad contra las biopelículas.**
- Se recomienda administrar tratamiento durante 6-8 semanas.

Tratamiento quirúrgico

- La infección temprana (< 3 meses después de la cirugía), con < 3 semanas de síntomas, prótesis estable y tejido blando mínimamente dañado, puede tratarse mediante desbridamiento y retención de la prótesis, con una tasa de curación > 70 %,[29] si bien las infecciones por *S. aureus* registran una mayor tasa de fracaso.[30]
- El tratamiento óptimo de las infecciones tardías (> 3 semanas) consiste en una técnica en dos etapas, en la que el implante es retirado y se administra tratamiento antibiótico durante 6 semanas, procediendo a continuación a la reimplantación de la prótesis tras un período libre de antibióticos; este procedimiento alcanza unas tasas de curación > 90 %.[31]

CONSIDERACIONES ESPECIALES

Pacientes en diálisis

Se ha de prestar atención a elegir un régimen antibiótico que se pueda administrar con facilidad durante la diálisis (v. tabla 8-3).

Material retenido en los casos en los que está indicada su retirada

- En los casos en los que la retirada de la prótesis no es factible a pesar de la presencia de una indicación para dicha retirada, es posible aplicar un tratamiento agudo dirigido contra los organismos responsables, administrando además rifampicina si se obtienen estafilococos en el cultivo, y continuando con tratamiento inhibidor crónico con antibióticos orales tras dicho tratamiento agudo.
- La inhibición crónica resulta más eficaz para estreptococos o estafilococos coagulasa-negativos, mientras que las tasas de fracaso son superiores para *S. aureus*.[32]
- El antibiótico debe elegirse en función de su sensibilidad, su facilidad de administración y su menor probabilidad de efectos adversos.
- Entre los antibióticos habitualmente utilizados en la inhibición crónica se cuentan la **trimetoprima-sulfametoxazol o la doxiciclina.**

COMPLICACIONES

- El deterioro de la función articular es una temida complicación.
- Los organismos más virulentos pueden dar lugar a infección sistémica grave con shock sistémico.

OBSERVACIÓN/SEGUIMIENTO

- La reevaluación clínica para valorar el posible empeoramiento de la infección o la mala cicatrización de heridas tiene lugar en las primeras 3-6 semanas de tratamiento.
- Los síntomas persistentes o que empeoran o la presencia continuada de elevación de los marcadores inflamatorios obligan a proceder a una ulterior evaluación de la infección continuada.

RESULTADO/PRONÓSTICO

El pronóstico depende de la localización, el tiempo transcurrido desde la cirugía, los factores referidos al huésped y los organismos infectantes; no obstante, > 90 % de las técnicas en dos etapas y > 70 % de las infecciones tempranas tratadas en caso de prótesis retenida dan lugar a curación, generalmente con buena función protésica.

BURSITIS SÉPTICA

PRINCIPIOS GENERALES

- La bursitis séptica es la infección bacteriana de una bolsa que cubre una articulación.
- Habitualmente afecta a las bolsas subcutáneas del olécranon, prerrotuliana e infrarrotuliana.
- Las bacterias se introducen por un traumatismo, por vía percutánea o, más raramente, por diseminación hematógena.
- La bursitis séptica es debida a *S. aureus* en > 80 % de los casos.[33]
- Otros posibles causantes son los estreptococos, los bacilos gramnegativos, las micobacterias y los hongos.
- El factor de riesgo más significativo es el traumatismo que afecta a la bolsa.

DIAGNÓSTICO

- Los pacientes experimentan dolor, eritema y calor sobre la bolsa afectada, con o sin síntomas sistémicos.
- A menudo son evidentes signos de traumatismo o herida punzante sobre la bolsa afectada.
- La artritis séptica de la articulación, la gota, la bursitis traumática y la bursitis reumática pueden todas ellas presentarse de forma similar.
- La **aspiración de la bolsa es la prueba de elección,** con envío de muestras de líquido para recuento celular y fórmula leucocítica, detección de cristales, tinción de Gram y cultivo.
- La aspiración del espacio articular es a veces necesaria para descartar la artritis séptica.

TRATAMIENTO

- El tratamiento antibiótico dirigido contra el organismo responsable está indicado para un ciclo de 10 a 14 días (v. tabla 8-2).
- En casos leves que afectan a pacientes por lo demás sanos, los regímenes orales constituyen una opción razonable.[33]
- Se debe proceder a aspiración a diario hasta que se obtenga líquido estéril.

RESULTADO/PRONÓSTICO

- El pronóstico suele ser bueno, aunque la bursitis puede recidivar.
- La bursitis recidivante puede requerir bursectomía.

ARTRITIS VÍRICA

PRINCIPIOS GENERALES

- La artritis vírica es un síndrome de poliartritis aguda, con fiebre y exantema, causado por infección vírica.
- La fisiopatología de la artritis vírica no se conoce bien, aunque se sabe que puede ser consecuencia de una infección directa de la membrana sinovial o de una respuesta inmunitaria del huésped.
- Esta artritis complica hasta el 60 % de las infecciones por parvovirus,[34] y hasta el 20 % de los pacientes con infección con virus de la hepatitis B aguda o de la hepatitis C crónica padecen síntomas articulares.[35]
- La parvovirosis, las hepatitis B y C y la rubéola son las causas más habituales de artritis vírica. El virus de la rubéola es causa frecuente de artritis en los países en desarrollo.

- Otros virus causantes de artritis son el VIH, el virus de Epstein-Barr, el enterovirus, el virus de la parotiditis, el adenovirus y los alfavirus.
- El riesgo de artritis vírica se correlaciona con la presencia de factores de riesgo de infecciones víricas específicas.
- Tras una infección por parvovirus, las mujeres presentan mayor probabilidad que los hombres de padecer artritis (60 frente a 30 %).[34]

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

Anamnesis

- La infección por parvovirus a menudo se presenta con poliartritis simétrica de manos, muñecas y tobillos, acompañada de eritema facial («mejillas abofeteadas») y fiebre.
- Una poliartritis simétrica de manos, muñecas, rodillas y tobillos en la hepatitis B aguda a menudo antecede al desarrollo de ictericia durante el pródromo febril.
- El virus de la hepatitis C crónica se asocia con frecuencia a artralgias. En un reducido número de pacientes, se desarrolla una artritis patente semejante a la artritis reumatoide.[35]
- La rubéola causa una artritis que afecta más habitualmente a las articulaciones pequeñas de las manos y que se asocia a la aparición de exantema.

Exploración física

- La cuidadosa exploración de las articulaciones, con especial atención a manos, muñecas y tobillos debe poner de manifiesto afectación articular.
- La exploración de la piel puede revelar un característico exantema indicativo de rubéola o parvovirosis.

Diagnóstico diferencial

Se deben diferenciar otras causas de poliartritis, como la artritis reumatoide, la fiebre reumática aguda, la endocarditis y la IGD.

Pruebas diagnósticas

- La serología vírica suele ser la opción más útil para el diagnóstico.
- Con frecuencia, las técnicas de imagen no aportan datos reseñables.
- La aspiración articular rara vez resulta útil, excepto para descartar otras causas de artritis, ya que los organismos no se suelen recuperar de la membrana sinovial.

TRATAMIENTO

- El tratamiento sintomático es la única pauta indicada en la mayor parte de los casos de artritis vírica.
- Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son útiles en dicho tratamiento sintomático.
- El tratamiento de la hepatitis C o de la hepatitis B crónica puede mejorar los síntomas articulares.

CONSIDERACIONES ESPECIALES

En las personas que regresan de un viaje con poliartralgias, se ha de proceder a un detallado análisis de los antecedentes del viaje, a fin de calibrar el riesgo de infección por alfavirus, como el virus de chikungunya, o por flavivirus (p. ej., el virus del dengue).

RESULTADO/PRONÓSTICO

- La artritis vírica rara vez es causa de discapacidad a largo plazo significativa y, en la mayoría de los casos, remite espontáneamente.
- El parvovirus presenta una evolución recidivante, en un tercio de los casos, o una evolución crónica que se prolonga durante meses, en hasta un 20 % de los pacientes afectados.[34]
- Los síntomas articulares en las hepatitis B o C crónicas pueden persistir con la enfermedad, aunque la lesión articular permanente es poco frecuente.

ARTRITIS REACTIVA

PRINCIPIOS GENERALES

- La artritis reactiva se define como **inflamación estéril de las articulaciones,** que puede relacionarse con una infección a distancia.
- Se ha planteado la hipótesis de que la ARe se relacione con eliminación inadecuada del organismo y/o respuesta inmunitaria irregular.
- Existe asociación con otras espondiloartropatías seronegativas y con el antígeno HLA-B27.[36] No obstante, la relación con el HLA-B27 es menos significativa que en la espondilitis anquilosante.
- La ARe es una enfermedad poco frecuente que afecta sobre todo a adultos jóvenes. La relación hombre-mujer es paritaria para los casos de ARe subsiguiente a una

gastroenteritis, pero la patología es mucho más frecuente en hombres tras padecer una infección genitourinaria.

- La ARe puede producirse en brotes a partir de una única fuente de infección.
- Numerosas infecciones microbianas dan lugar a ARe:
  - Entre las bacterias intestinales se cuentan *Yersinia, Salmonella, Shigella, Campylobacter* y *C. difficile.*
  - *Chlamydia trachomatis* puede producir ARe tras una uretritis.
  - *Chlamydophila pneumoniae* causa ARe subsiguiente a infección respiratoria.

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

- A menudo puede producirse una infección previa, respiratoria, genitourinaria o digestiva, aunque en otros casos la infección inicial es asintomática o no se comunica.
- Suele registrar un intervalo de 1 a 2 semanas (hasta 4 semanas en el caso de *Chlamydia*) entre la infección inicial y los síntomas articulares.[36]
- La enfermedad suele presentarse como oligoartritis asimétrica de las articulaciones grandes de las extremidades inferiores, junto con síntomas extraarticulares. En aproximadamente la mitad de los casos se registra dorsalgia. No es infrecuente la entesopatía (p. ej., tendinitis aquílea, fascitis plantar o dactilitis).
- En las articulaciones afectadas son característicos los signos de enrojecimiento, inflamación y dolor con el movimiento.
- Pueden observarse síntomas extraarticulares, como conjuntivitis, uveítis anterior aguda y síntomas cutáneos (p. ej., balanitis circinada, queratodermia blenorrágica y eritema nudoso).

Diagnóstico diferencial

La ARe ha de diferenciarse de otras causas de poli y oligoartritis aguda, como las posibles causas infecciosas y no infecciosas.

Pruebas diagnósticas

- La ARe es un diagnóstico de exclusión que debe considerarse en el contexto clínico pertinente cuando se hayan descartado otras causas de artritis.
- Cuando se presenta la artritis, los cultivos para determinar la infección desencadenante son muchas veces negativos. Una excepción es *C. trachomatis,* que a menudo es identificado en la orina por pruebas de amplificación de ácido nucleico o en cultivo de muestras uretrales.[37]
- Cuando se dispone de ellas, las pruebas serológicas sirven de apoyo al diagnóstico.

TRATAMIENTO

- El tratamiento sintomático con AINE e inyecciones de corticoesteroides resulta de utilidad.
- No existe ninguna evidencia significativa en favor del tratamiento antibiótico de la ARe por sí mismo, aunque *C. trachomatis* con cultivos positivos debe ser tratada por este medio.

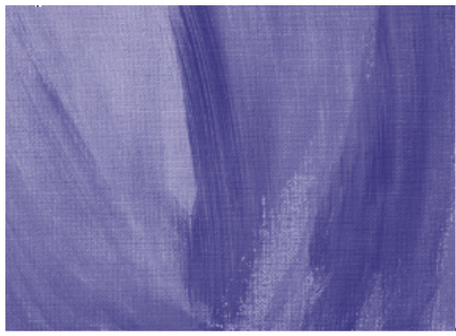
RESULTADO/PRONÓSTICO

El 50 % de los pacientes se recupera en los primeros 6 meses de tratamiento, si bien una parte minoritaria de los afectados desarrollan síntomas crónicos o recurrentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Foster TJ, Hook M. Surface protein adhesins of *Staphylococcus aureus. Trends Microbiol.* 1998;6:484-488.
2. Mylona E, Samarkos M, Kakalou E, et al. Pyogenic vertebral osteomyelitis: a systematic review of clinical characteristics. *Semin Arthritis Rheum.* 2009;39:10-17.
3. Bhavan K, Marschall J, Olsen M, et al. The epidemiology of hematogenous vertebral osteomyelitis: a cohort study in a tertiary care hospital. *BMC Infect Dis.* 2010;10:158.
4. Sapico FL, Montgomerie JZ. Pyogenic vertebral osteomyelitis: report of nine cases and review of the literature. *Rev Infect Dis.* 1979;1:754-776.
5. Pigrau C, Almirante B, Flores X, et al. Spontaneous pyogenic vertebral osteomyelitis and endocarditis: incidence, risk factors, and outcome. *Am J Med.* 2005;118:1287.
6. Modic MT, Feiglin DH, Piraino DW, et al. Vertebral osteomyelitis: assessment using MR. *Radiology.* 1985;157:157-166.
7. McHenry MC, Easley KA, Locker GA. Vertebral osteomyelitis: long-term outcome for 253 patients from 7 Cleveland-area hospitals. *Clin Infect Dis.* 2002;34:1342-1350.
8. Kowalski TJ, Berbari EF, Huddleston PM, et al. Do follow-up imaging examinations provide useful prognostic information in patients with spine infection? *Clin Infect Dis.* 2006;43:172-179.
9. Hartemann-Heurtier A, Senneville E. Diabetic foot osteomyelitis. *Diabetes Metab.* 2008;34:87-95.
10. Butalia S, Palda VA, Sargeant RJ, et al. Does this patient with diabetes have osteomyelitis of the lower extremity? *JAMA.* 2008;299:806-813.
11. Jeffcoate WJ, Lipsky BA. Controversies in diagnosing and managing osteomyelitis of the foot in diabetes. *Clin Infect Dis.* 2004;39:S115-S122.
12. Newman LG, Waller J, Palestro CJ, et al. Unsuspected osteomyelitis in diabetic foot ulcers. *JAMA.* 1991;266:1246-1251.
13. Senneville E, Melliez H, Beltrand E, et al. Culture of percutaneous bone biopsy specimens for diagnosis of diabetic foot osteomyelitis: concordance with ulcer swab cultures. *Clin Infect Dis.* 2006;42:57-62.
14. Shank CF, Feibel JB. Osteomyelitis in the diabetic foot: diagnosis and management. *Foot Ankle Clin.* 2006;11:775-789.
15. Apelqvist J, Larsson J, Agardh CD. Long-term prognosis for diabetic patients with foot ulcers. *J Intern Med.* 1993;233:485-491.
16. Darouiche RO, Landon GC, Klima M, et al. Osteomyelitis associated with pressure sores. *Arch Intern Med.* 1994;154:753-758.
17. Sugarman B. Pressure sores and underlying bone infection. *Arch Intern Med.* 1987;147:553-555.

18. Huang AB, Schweitzer ME, Hume E, et al. Osteomyelitis of the pelvis/hips in paralyzed patients: accuracy and clinical utility of MRI. *J Comput Assist Tomogr.* 1998;22:437-443.
19. Bryan CS, Dew CE, Reynolds KL. Bacteremia associated with decubitus ulcers. *Arch Intern Med.* 1983;143:2093-2095.
20. Cucurull E, Espinoza LR. Gonococcal arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1998;24:305-322.
21. Stary A, Ching SF, Teodorowicz L, Lee H. Comparison of ligase chain reaction and culture for detection of *Neisseria gonorrhoeae* in genital and extragenital specimens. *J Clin Microbiol.* 1997;35:239-242.
22. Liebling MR, Arkfeld DG, Michelini GA, et al. Identification of *Neisseria gonorrhoeae* in synovial fluid using the polymerase chain reaction. *Arthritis Rheum.* 1994;37:702-709.
23. Workowski KA, Berman S; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep.* 2010;59(RR-12): 1-110.
24. Goldenberg DL. Septic arthritis. *Lancet.* 1998;351:197-202.
25. Mathews CJ, Coakley G. Septic arthritis: current diagnostic and therapeutic algorithm. *Curr Opin Rheumatol.* 2008;20:457-462.
26. Gupta MN, Sturrock RD, Field M. A prospective 2-year study of 75 patients with adult-onset septic arthritis. *Rheumatology.* 2001;40(1):24-30.
27. Weston VC, Jones AC, Bradbury N, et al. Clinical features and outcome of septic arthritis in a single UK Health District 1982–1991. *Ann Rheum Dis.* April 1999;58:214-219.
28. Kaandorp CJ, Krijnen P, Moens HJ, et al. The outcome of bacterial arthritis: a prospective community-based study. *Arthritis Rheum.* 1997;40:884-892.
29. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med.* 2004;351:1645-1654.
30. Byren I, Bejon P, Atkins BL, et al. One hundred and twelve infected arthroplasties treated with "DAIR" (debridement, antibiotics and implant retention): antibiotic duration and outcome. *J Antimicrob Chemother.* 2009;63:1264-1271.
31. Trampuz A, Zimmerli W. Prosthetic joint infections: update in diagnosis and treatment. *Swiss Med Wkly.* 2005;135:243-251.
32. Segreti J, Nelson JA, Gordon MT. Prolonged suppressive antibiotic therapy for infected orthopedic prostheses. *Clin Infect Dis.* 1998;27:711-713.
33. Zimmermann B III, Mikolich DJ, Ho G Jr. Septic bursitis. *Semin Arthritis Rheum.* 1995;24:391-410.
34. Moore TL. Parvovirus-associated arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2000;12:289-294.
35. Ohl C. Infectious arthritis of native joint. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Man-dell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 7th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone, Elsevier; 2009:1443-1456.
36. Leirisalo-Repo M. Reactive arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2005;34:251-259.
37. Galadari I, Galadari H. Nonspecific urethritis and reactive arthritis. *Clin Dermatol.* 2004;22:469-475.



Infecciones de la piel y de los tejidos blandos

9

Molly F. Sarikonda y David J. Riddle

IMPÉTIGO

PRINCIPIOS GENERALES

Definición

El impétigo es una infección superficial contagiosa de la epidermis causada por *Staphylococcus aureus* o estreptococos β-hemolíticos. Se diferencia en formas ampollosas y no ampollosas.

Epidemiología

- El impétigo no ampolloso es más frecuente.
- El impétigo suele afectar a niños pequeños (de 2 a 5 años), aunque se puede presentar en cualquier grupo de edad.[1]
- La incidencia es mayor en climas tropicales o durante los meses de verano en zonas de clima templado.[2]
- La infección se disemina con facilidad a otras personas por contacto con piel expuesta.

Etiología

- ***S. aureus* es la causa más habitual de las dos formas de impétigo.**[2]
- Los estreptococos β-hemolíticos (sobre todo *Streptococcus pyogenes*) pueden causar impétigo no ampolloso, bien por sí solos o bien en coinfección con *S. aureus*.
- Por su parte, el impétigo ampolloso es inducido por cepas de *S. aureus* que producen **toxina A exfoliativa.**[3]

- Los casos debidos a *S. aureus* resistente a la meticilina extrahospitalario (SARM-EH) son cada vez más frecuentes, aunque la mayoría continúan siendo producidos por cepas sensibles a la meticilina.[3]
- Muchos aislamientos de SARM-EH no poseen el gen que codifica este factor de virulencia.[4]

Fisiopatología

- El impétigo estreptocócico comienza con colonización de la piel, seguida de inoculación a través de traumatismos cutáneos menores. El impétigo estafilocócico suele ir precedido de colonización nasal.
- *S. aureus* produce toxina A exfoliativa, que causa la rotura de las uniones adhesivas de la epidermis superficial en el impétigo ampolloso.

Factores de riesgo

- Las condiciones de pobreza, falta de higiene y hacinamiento favorecen la probabilidad de transmisión.
- El riesgo de contraer la enfermedad también aumenta con traumatismos menores, picaduras de insecto y dermatosis inflamatoria.[1]

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

- El único síntoma suele ser la presencia de lesiones cutáneas dolorosas características.
- Los síntomas sistémicos son poco frecuentes, aunque a veces se observa linfadenitis local.
- Las lesiones de impétigo no ampolloso suelen desarrollarse en zonas expuestas de la piel o en las extremidades, mientras que el impétigo ampolloso se encuentra más a menudo en el tronco.
- El impétigo no ampolloso comienza con pápulas, que se desarrollan hasta formar vesículas sobre un lecho de eritema. Estas lesiones se agrandan formando pústulas, que se rompen y quedan revestidas por una **característica costra dorada** en un plazo de 4 a 6 días.
- El impétigo ampolloso se inicia con formación de vesículas frágiles, que aumentan rápidamente de tamaño para formar ampollas flácidas llenas de líquido. Estas ampollas revientan con frecuencia, dejando una costra de color pardo.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial incluye la dermatitis de contacto, el penfigoide ampolloso y el síndrome de Stevens-Johnson.

Pruebas diagnósticas

- La anamnesis apropiada y el examen del aspecto clínico permiten establecer el diagnóstico.
- Las lesiones que no responden al tratamiento adecuado han de cultivarse, considerando el posible tratamiento alternativo.

TRATAMIENTO

- En pacientes con pocas lesiones, el tratamiento tópico es tan eficaz como la administración de antibióticos sistémicos orales.
  - La **mupirocina tópica** (al 2 %, aplicada tres veces diarias) es el fármaco tópico de primera línea.[1] La resistencia a este medicamento está aumentando en las cepas estafilocócicas, por lo que el tratamiento ha de reevaluarse si no hay mejora clínica en un plazo de 3 a 5 días.
  - La **retapamulina tópica** (al 1 %, aplicada dos veces al día) ha sido aprobada por la FDA para tratar esta afección y presenta una eficacia real comparable a la de la mupirocina.[5]
- Los antibióticos sistémicos orales se utilizan en casos de enfermedad extensa o si las lesiones se localizan en un área en la que el tratamiento tópico no resulta práctico.
  - Pueden emplearse una penicilina resistente a la penicilinasa (dicloxacilina), una combinación de β-lactámico/inhibidor de la β-lactamasa (amoxicilina/clavulanato) o una cefalosporina de primera generación (cefalexina), ya que todos ellos son activos contra los estreptococos y las cepas de *S. aureus* productoras de β-lactamasa (tabla 9-1).[1]
  - La clindamicina se usa cuando se sospecha la presencia de SARM o en casos de alergia grave a β-lactámicos. El linezolid puede considerarse si en el área se registra una tasa elevada de resistencia inducible a clindamicina (tabla 9-2).
- La duración del tratamiento, que debe basarse en la respuesta clínica, suele ser de 7 a 10 días.[1]
- Se ha de promover el correcto lavado de manos de pacientes y familiares, instruyendo cuando sea pertinente sobre las medidas adecuadas de higiene personal.

TABLA 9-1 POSOLOGÍA Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN PARA ALGUNOS ANTIBIÓTICOS HABITUALMENTE UTILIZADOS EN LAS INFECCIONES DE PIEL Y TEJIDOS BLANDOS

Antibiótico	Dosis y administración

	Adultos	Niños
Opciones orales		
Penicilina V	500 mg cuatro veces al día	< 12 años: 25-50 (mg/kg)/día fraccionados en tres o cuatro veces al día (máx. 3 g/día) ≥ 12 años: 500 mg cuatro veces al día
Dicloxacilina	500 mg cuatro veces al día	< 40 kg: 25-50 (mg/kg)/día fraccionados en cuatro veces al día (máx. 2 g/día) ≥ 40 kg: 500 mg cuatro veces al día
Cefalexina	500 mg cuatro veces al día	25-50 (mg/kg)/día fraccionados en cuatro veces al día (máx. 4 g/día)
Clindamicina	300-450 mg tres o cuatro veces al día	30-40 (mg/kg)/día fraccionados en tres o cuatro veces al día (máx. 1,8 g/día)
Amoxicilina-clavulanato	875 mg dos veces al día	< 16 años y < 40 kg: 25-45 (mg de amoxicilina/kg)/día fraccionados cada 12 h ≥ 16 años o ≥ 40 kg: 875 mg dos veces al día
Opciones intravenosas		
Penicilina G	3-4 millones de unidades i.v. cada 4 h	100 000-400 000 (unidades/kg)/día fraccionadas cada 4-6 h (máx. 24 millones de unidades/día)
Oxacilina	1-2 g cada 4 h	100-200 (mg/kg)/día fraccionados cada 4-6 h (máx. 12 g/día)
Ampicilina-sulbactam	1,5-3 g cada 6 h	100-200 (mg de ampicilina/kg)/día fraccionados cada 6 h (máx. 12 g/día)
Cefazolina	1-1,5 g cada 8 h	25-100 (mg/kg)/día fraccionados cada 6-8 h (máx. 6 g/día)
Cefepima	1 g cada 12 h (aumente a 2 g para el tratamiento de *Pseudomonas aeruginosa*)	50 (mg/kg)/dosis cada 12 h (máx. 2 g/dosis)
Piperacilina-tazobactam	4,5 g cada 8 h (aumente hasta cada 6 h para el tratamiento de *P. aeruginosa*)	240 (mg de piperacilina/kg)/día fraccionados cada 8 h; aumente a 300-400 (mg de piperacilina/kg)/día fraccionados cada 6 h para el tratamiento de *P. aeruginosa* (máx. 16 g/día)
Meropenem	500 mg cada 8 h	10 (mg/kg)/dosis cada 8 h (máx. 500 mg/dosis)

		dosis)
Clindamicina	600-900 mg cada 8 h	25-40 (mg/kg)/día fraccionados cada 6-8 h (máx. 2,7 g/día)
Vancomicina	15-20 mg/kg cada 12 h	15-20 (mg/kg)/dosis cada 6-8 h

TABLA 9-2 TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO DE INFECCIONES EXTRAHOSPITALARIAS POR *S. AUREUS* RESISTENTE A LA METICILINA

Antibiótico	Dosis y administración	
	Adultos	Niños
	Opciones orales	
Trimetoprima (TMP)-sulfametoxazol	Dos comprimidos de doble dosis dos veces al día	Edad > 2 meses: 8-12 (mg de TMP/kg)/día fraccionados en dos veces al día (máx. 320 mg de TMP/día)
Clindamicina	300-450 mg tres o cuatro veces al día	30-40 (mg/kg)/día fraccionados en tres o cuatro veces al día (máx. 1,8 g/día)
Doxiciclina	100 mg dos veces al día	Evite el uso en niños < 8 años 2-4 (mg/kg)/día fraccionados en dos veces al día (máx. 200 mg/día)
Linezolid	600 mg dos veces al día	< 12 años: 30 (mg/kg)/día fraccionados en tres veces al día ≥ 12 años: 20 (mg/kg)/día fraccionados en dos veces al día (máx. 1200 mg/día)
	Opciones intravenosas	
Clindamicina	600-900 mg cada 8 h	25-40 (mg/kg)/día fraccionados cada 6-8 h (máx. 2,7 g/día)
Vancomicina	15-20 mg/kg cada 12 h	15-20 (mg/kg)/dosis cada 6-8 h
Daptomicina	6 mg/kg cada 24 h	No aprobada por la FDA en niños

		6 mg/kg cada 24 h
Linezolid	600 mg cada 12 h	< 12 años: 30 (mg/kg)/día fraccionados cada 8 h ≥ 12 años: 20 (mg/kg)/día fraccionados cada 12 h (máx. 1200 mg/día)
Telavancina	10 mg/kg cada 24 h	No aprobada por la FDA, datos insuficientes
Tigeciclina[a]	100 mg × 1 dosis, a continuación 50 mg cada 12 h	No aprobada por la FDA ≥ 12 años: 1,5 mg/kg × 1 dosis (máx. 100 mg), 1 (mg/kg)/dosis cada 12 h (máx. 50 mg)

[a]En el tratamiento de infecciones graves puede aumentar el riesgo de mortalidad con tigeciclina, en comparación con otros antibióticos.

COMPLICACIONES

La glomerulonefritis postestreptocócica sucede en raras ocasiones al impétigo estreptocócico, en tanto que no se han referido casos de fiebre reumática aguda subsiguiente a este tipo de afección.

ABSCESOS, FORÚNCULOS Y CARBÚNCULOS

PRINCIPIOS GENERALES

Clasificación

- Los abscesos cutáneos son infecciones purulentas que afectan a la dermis y al tejido cutáneo profundo.
- Los forúnculos (o diviesos) son similares a los abscesos cutáneos, pero afectan a los folículos pilosos con pequeños abscesos subcutáneos.
- Un carbúnculo es un agregado de forúnculos que forman una única lesión supurativa, que drena a través de múltiples folículos pilosos.

Epidemiología

- Los abscesos cutáneos son muy habituales y causan más de 3 millones de visitas a los servicios de urgencia al año.[6] Los forúnculos y los carbúnculos son también frecuentes.

- Cuando se producen contactos estrechos, es posible que se registren brotes de abscesos cutáneos y forunculosis, generalmente debidos a *S. aureus.*[1]

Etiología

- ***S. aureus* es el responsable predominante de los abscesos, forúnculos y carbúnculos de la piel.**
  - En algunos centros, el SARM-EH es el causante de hasta el 75 % de estas infecciones.[7]
- Otros organismos producen este tipo de infecciones con menor frecuencia, dependiendo del entorno y de los factores relacionados con el huésped.
  - Las lesiones adyacentes a membranas mucosas (periorales, vulvovaginales o perirrectales) o asociadas a consumo de drogas por inyección pueden ser polimicrobianas.
  - Asimismo, los forúnculos son causados por otros organismos de la flora cutánea, como especies de *Candida.*
  - *Pseudomonas aeruginosa* o micobacterias atípicas se identifican en casos con antecedentes de exposición a aguas.

Fisiopatología

- La inoculación de las bacterias a través de la piel no intacta es el motivo más habitual de formación de abscesos cutáneos, aunque puede también producirse diseminación bacteriémica a la piel.
- En ocasiones, los forúnculos se forman como progresión de las foliculitis. Estas infecciones se producen en cualquier parte de la piel con pelo, aunque son más comunes en áreas expuestas a fricción o maceración (p. ej., cuello, axilas y nalgas).
- Los carbúnculos son más habituales en la parte posterior del cuello y las extremidades inferiores.[1]
- La leucocidina de Panton-Valentine, una citotoxina causante de destrucción de leucocitos y necrosis celular, se encuentra en algunas cepas de *S. aureus* y se ha asociado a lesiones cutáneas necróticas.[8]

Factores de riesgo

- Los factores de riesgo de infección cutánea por SARM se presentan en la tabla 9-3.
- Situaciones que den lugar a pequeñas discontinuidades de la piel (consumo de drogas por vía parenteral o subcutánea, alteraciones dermatológicas, abrasiones).

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

- La presencia de lesiones cutáneas características suele ser el único síntoma.
- Puede haber referentes de infecciones cutáneas por contacto estrecho con personas infectadas o en los antecedentes clínicos del paciente.
- Los abscesos cutáneos se presentan con dolor, eritema y nódulos fluctuantes que, a menudo, están cubiertos por una pústula.
- Los forúnculos tienen un aspecto similar y presentan un pelo que surge de la pústula.
- Los carbúnculos aparecen como masas fluctuantes con drenaje purulento que procede de múltiples folículos pilosos.
- Se dan casos de cicatrización, en especial tras varias recidivas.

Diagnóstico diferencial

- La foliculitis es más superficial y no presenta drenaje purulento.
- La hidradenitis supurada es similar pero con una evolución más crónica.
- Los quistes epidermoides se confunden a veces con abscesos cutáneos.
- Las lesiones cutáneas secundarias a infecciones sistémicas por *Pseudomonas, Aspergillus, Nocardia* o *Cryptococcus* pueden observarse en pacientes inmunodeprimidos.

Pruebas diagnósticas

- El cultivo y la tinción de Gram sirven de ayuda, en especial ante los cambiantes perfiles de resistencia del SARM-EH.
- En contextos apropiados, las tinciones y los cultivos para identificar hongos y micobacterias resultan de utilidad.

TABLA 9-3	FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A INFECCIONES DE PIEL Y TEJIDOS BLANDOS POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* RESISTENTE A LA METICILINA EXTRAHOSPITALARIO (SARM-EH)
	Contactos en el hogar o en un centro de asistencia ambulatoria de un paciente con infección probada por SARM extrahospitalario
	Niños
	Hombres con relaciones homosexuales
	Personal militar
	Población reclusa
	Deportistas, en particular practicantes de deportes de contacto
	Indios nativos de Norteamérica o personas originarias de las islas del Pacífico
	Antecedentes de infección por SARM
	Consumidores de drogas por vía parenteral
	Hemodiálisis

TRATAMIENTO

- **Los abscesos cutáneos, los forúnculos grandes y los carbúnculos han de ser sometidos a incisión y drenaje.**
- **A menudo, el tratamiento antibiótico es innecesario.** Ha de considerarse en pacientes con enfermedad extensa, celulitis circundante, síntomas sistémicos, abscesos en áreas de difícil drenaje (p. ej., la cara) o inmunodepresión.
- El tratamiento ha de dirigirse contra *S. aureus,* incluido el SARM. Los antibióticos orales pueden administrarse en casos no complicados; los pacientes que requieren ingreso hospitalario reciben antibióticos intravenosos (en la tabla 9-2 se pueden consultar las opciones de tratamiento del SARM-EH). La duración del régimen antibiótico se basa en la respuesta clínica y suele ser de entre 5 y 10 días.
- Los forúnculos pequeños se pueden tratar con compresas calientes.
- Cuando se considere oportuno, conviene impartir directrices sobre las formas de mejorar la higiene personal y el cuidado de las heridas.

CONSIDERACIONES ESPECIALES

- La profilaxis antibiótica se administra antes de proceder a la incisión y el drenaje de las infecciones de piel y tejidos blandos en pacientes con trastornos cardíacos subyacentes,

asociados a riesgo elevado de pronóstico adverso por endocarditis infecciosa. Más del 20 % de quienes padecen infección cutánea por *S. aureus* que requiere incisión y drenaje sufren al menos una recidiva.[9]

- Las infecciones cutáneas recidivantes se asocian a colonización por *S. aureus* de los orificios nasales o la piel; la erradicación de *S. aureus* en quienes presentan frotis nasal positivo reduce las tasas de infección. **La descolonización se puede considerar en pacientes con infección recidivante, aun cuando se efectúen las intervenciones de higiene apropiadas** (en la tabla 9-4 se puede consultar el régimen de descolonización).

TABLA 9-4 RÉGIMEN AMBULATORIO DE ERRADICACIÓN DEL ORGANISMO PARA PORTADORES NASALES DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

- Atención cuidadosa a la higiene personal.
- Se ha de evitar compartir objetos de uso personal (maquinillas de afeitar, jabones, lociones, ropa blanca), y se deben desechar o lavar a fondo todos los objetos personales mientras se aplica el régimen de descolonización.
- Limpieza a fondo de las superficies de la casa con una solución activa contra el SARM (p. ej., de lejía).
- Aplicación de pomada de mupirocina al 2 % en los orificios nasales dos veces al día durante 5-10 días.
- Lavado diario de todo el cuerpo con clorhexidina al 4 % durante 5-14 días. Puede sustituir a los baños con lejía diluida dos veces a la semana durante 3 meses.
- Los regímenes orales se reservan para casos de recidiva, con independencia de que se apliquen las medidas aquí citadas, y pueden consistir en rifampicina más trimetoprima-sulfametoxazol o clindamicina orales.

CELULITIS Y ERISIPELA

PRINCIPIOS GENERALES

Clasificación

- La celulitis afecta a la dermis profunda y la grasa subcutánea.
- La erisipela es una infección más superficial de las capas superiores de la dermis y los vasos linfáticos superficiales.

Epidemiología

- La celulitis es un trastorno relativamente frecuente, con una incidencia estimada de 25/1 000 personas-años. La incidencia es superior en personas de mediana edad y en ancianos.
- La incidencia estimada de la erisipela es de aproximadamente 0,1/1 000 personas-años. Esta patología presenta una distribución de edades bimodal.

Etiología

- Cualquier discontinuidad en la barrera cutánea permite la penetración y diseminación de los organismos que colonizan la superficie cutánea.
- La mayoría de las infecciones de este tipo son causadas por bacterias gramnegativas, siendo los estreptococos β-hemolíticos, y en particular ***S. pyogenes,* responsables del 80 % de los casos.**
- *S. aureus* (de cepas tanto sensibles como resistentes a la meticilina) es un causante frecuente de celulitis en determinadas regiones de Estados Unidos.
- Otros organismos pueden inducir celulitis dependiendo de los factores relacionados con el huésped y ambientales (tabla 9-5).

TABLA 9-5 ORGANISMOS INFRECUENTES EN LAS INFECCIONES DE PIEL Y TEJIDOS BLANDOS

Organismos	Indicios para el diagnóstico	Otras consideraciones
	Exposición a aguas	
Vibrio vulnificus	Exposición a aguas saladas	El tratamiento de elección para infecciones leves es doxiciclina
Aeromonas hydrophila	Exposición a aguas dulces	El tratamiento de elección para infecciones leves es ciprofloxacino
Mycobacterium marinum	Exposición a aguas saladas o dulces Las lesiones comienzan como pápulas	El tratamiento debe incluir fármacos activos (se prefiere claritromicina más etambutol o rifampicina) El tratamiento suele durar 3-4 meses
Streptococcus iniae	Trabajadores de acuicultura Infección localizada generalmente en las manos	Sensible a la penicilina
	Exposición ocupacional	
Erysipelothrix	Exposición ocupacional a	Sensible a la penicilina

rhusiopathiae	animales (pescadores, carniceros, veterinarios) Infección localizada generalmente en las manos	
	Mordeduras y lesiones	
Flora oral humana (peptoestreptococos, *Eikenella corrodens, Streptococcus viridans*)	Mordedura humana	El tratamiento de elección para infecciones leves es amoxicilina-clavulanato
Pasteurella multocida y *Capnocytophaga canimorsus*	Mordedura de perro o gato	Las mordeduras de gato justifican el uso de antibióticos profilácticos, por la elevada tasa de infección El tratamiento de elección es amoxicilina-clavulanato
Clostridium tetani	Tejido desvitalizado (p. ej., lesión por aplastamiento), contaminación de heridas con suciedad u óxido	Puede evolucionar a tétanos generalizado caracterizado la mayoría de las veces por trismo (bloqueo mandibular). En heridas menores limpias, la vacuna contra el tétanos apropiada para la edad ha de administrarse si han pasado ≥ 10 años desde la última vacunación; en cualquier otro tipo de herida, si han pasado ≥ 5 años La inmunoglobulina del tétanos se administra a pacientes de los que no se conoce el estado completo de vacunación, en todas las heridas, excepto las menores y limpias
	Inmunodepresión	
Cryptococcus neoformans	Deterioro de la inmunidad celular	Produce enfermedad diseminada; el fluconazol es el tratamiento de elección
Helicobacter cinaedi	Infección por el VIH; celulitis multifocal	Produce enfermedad diseminada con bacteriemia

	multifocal	diseminada con bacteriemia; el tratamiento no está bien definido

Factores de riesgo

- Las incisiones quirúrgicas, los traumatismos, las úlceras, la dermatosis inflamatoria y las fisuras producidas por tiña del pie son alteraciones cutáneas predisponentes habituales.[10,11]
- La obesidad, la insuficiencia venosa, la interrupción del drenaje linfático y otros cuadros causantes de edema crónico aumentan el riesgo de infección cutánea y pueden contribuir a la aparición de enfermedad recidivante.
- Los factores de riesgo de infecciones por SARM-EH se resumen en la tabla 9-3.

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

Anamnesis

- Tanto la celulitis como la erisipela se presentan como **áreas diseminadas con eritema cutáneo, calor, edema y dolor.**
- Los síntomas sistémicos, como la fiebre y los escalofríos, son más comunes en la erisipela.
- Se ha de proceder a una cuidadosa valoración de los factores de riesgo de infección por patógenos infrecuentes o por SARM-EH (v. tablas 9-3 y 9-5).

Exploración física

- Ambas infecciones se dan fundamentalmente en las extremidades inferiores, aunque pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo. La erisipela se ha asociado a una distribución en mariposa en la cara.
- Se presentan como áreas de piel caliente, edema y eritema, sin foco de infección subyacente.
- La erisipela aparece como lesión elevada con bordes claramente demarcados, mientras que los bordes de la celulitis son menos definidos.[1]
- La piel puede presentar un aspecto de piel de naranja debido al edema superficial que rodea los folículos pilosos fijados. En ocasiones hay linfangitis asociada.
- Asimismo, en ocasiones se desarrollan vesículas, ampollas, petequias y equimosis.

Diagnóstico diferencial

- La diferenciación de la fascitis necrosante (FN) es esencial (v. apartado «Fascitis necrosante»).
- En ocasiones aparecen focos más profundos de infecciones tales como osteomielitis, artritis séptica y bursitis, con inflamación cutánea suprayacente.
- Pueden desarrollarse herpes zóster, eritema migratorio y exantemas víricos, acompañados de eritema.
- Entre las patologías que pueden remedar el aspecto de la celulitis se cuentan las neoplasias malignas cutáneas, la dermatitis de contacto, ciertas picaduras de insecto, la gota, las reacciones a fármacos, la vasculitis, la tromboflebitis y la lipodermatoesclerosis.

Pruebas diagnósticas

- En ocasiones están presentes signos de inflamación tales como el recuento leucocítico elevado, o niveles altos de velocidad de sedimentación globular o proteína C reactiva (CRP).
- Los hemocultivos son positivos en < 5 % de los casos y solo suelen realizarse cuando existen signos de toxicidad sistémica.
- Los cultivos de piel intacta no son en general de utilidad, en tanto que los de secreción purulenta y vesículas o ampollas descubiertas pueden ser convenientes en casos en los que se sospecha la presencia de patógenos infrecuentes o resistentes a fármacos.

TRATAMIENTO

Los antibióticos orales son apropiados para infecciones leves, en tanto que la administración i.v. se reserva para pacientes con síntomas sistémicos o que no toleran la ingesta oral (v. tablas 9-1 y 9-2).

Erisipelas

- Si existe cualquier tipo de duda referida al diagnóstico, el paciente ha de ser tratado según las recomendaciones indicadas para la celulitis.
- **Dado que la mayor parte de los casos de erisipela son causados por estreptococos, la penicilina y la amoxicilina se mantienen como tratamiento de elección.**
  - Los pacientes con alergia a la penicilina pueden ser tratados con cefalosporinas, siempre que estas no produzcan reacciones graves, o con clindamicina.
  - Si la sospecha de infección por *S. aureus* es alta, es conveniente usar una penicilina antiestafilocócica (p. ej., dicloxacilina) o una cefalosporina de primera generación (p. ej., cefalexina).

Celulitis

- El tratamiento empírico ha de dirigirse contra los estreptococos β-hemolíticos y *S. aureus*.
  - Las opciones orales adecuadas son **dicloxacilina, amoxicilina/clavulanato o cefalexina.** La clindamicina se administra a pacientes con alergias graves a los β-lactámicos.
  - Las opciones antibióticas parenterales incluyen oxacilina o cefazolina. La clindamicina o la vancomicina se administran a pacientes con alergias graves a los β-lactámicos.
- Los pacientes con factores de riesgo de infección por SARM (v. tabla 9-3), los pertenecientes a una comunidad con una prevalencia de SARM > 30 %, los que presentan evidencias de toxicidad sistémica o aquellos que no responden al tratamiento han de ser tratados con antimicrobianos empíricos eficaces contra SARM (v. tabla 9-2).
  - La vancomicina i.v. es el fármaco inicial más apropiado. Daptomicina, linezolid y telavancina pueden ser considerados en pacientes que no toleran la vancomicina o que presentan antecedentes conocidos de *S. aureus* intermedio o resistente a la vancomicina. La clindamicina también se tiene en cuenta cuando la celulitis es de origen extrahospitalario y las tasas de resistencia local entre las cepas de SARM-EH son bajas.
  - El linezolid es una opción idónea para el tratamiento oral. También puede administrarse clindamicina p.o. si las tasas de resistencia son bajas. Debe evitarse la administración de trimetoprima-sulfametoxazol, salvo en el caso de que exista certeza de que la infección no es producida por estreptococos.
- La duración del tratamiento depende de la respuesta clínica. Los casos no complicados necesitan solamente un ciclo de 5 días de tratamiento antibiótico; sin embargo, las infecciones complicadas, o las causadas por patógenos resistentes a fármacos, como el SARM, necesitan tratamientos más prolongados, generalmente de entre 7 y 14 días.
- Los pacientes con presentaciones clínicas o factores de riesgo asociados a patógenos más infrecuentes (v. tabla 9-5) han de recibir tratamiento empírico dirigido contra los correspondientes organismos.
- La elevación del área afectada reduce el edema y puede prevenir el linfedema.[1]
- El tratamiento de los trastornos subyacentes (edema, úlceras, dermatosis e infección por tiña) reducen el riesgo de recidiva.[1]

COMPLICACIONES

- Entre las complicaciones agudas se cuentan la tromboflebitis, la FN, la formación de abscesos, la bacteriemia y el síndrome del shock tóxico (SST).
- Los síntomas suelen empeorar en las primeras 24 h de tratamiento debido a la exacerbación de la inflamación.

RESULTADO/PRONÓSTICO

- La mayoría de los casos de celulitis y erisipela remiten con el tratamiento.
- La recidiva es frecuente y afecta al 15-30 % de los pacientes.
- En ocasiones, los episodios de recidiva de celulitis dan lugar a lesión linfática acumulada y linfedema.

FASCITIS NECROSANTE

PRINCIPIOS GENERALES

Definición

La FN es una infección potencialmente mortal caracterizada por necrosis de los tejidos subcutáneos, que progresa a lo largo de las fascias superficial y profunda.[12]

Epidemiología

- La FN es poco frecuente, ya que afecta a menos de 0,5 por 100 000 personas.
- La **FN tipo 1** a menudo se asocia a heridas quirúrgicas en pacientes inmunodeprimidos.
- La **FN tipo 2** suele ser una infección extrahospitalaria espontánea que afecta a personas sanas.

Etiología

- **En la FN tipo 1 se ven generalmente implicados un promedio de cinco organismos,** entre los que se cuentan anaerobios obligados (*Bacteroides* o *Peptostreptococcus*), anaerobios facultativos (especies *de Streptococcus* o *S. aureus*) y coliformes aerobios (*Escherichia coli* o *Klebsiella*).[1]
- **La FN tipo 2 suele deberse a *S. pyogenes,*** aunque se han referido infecciones mixtas por *S. pyogenes* y *S. aureus*. *S. aureus* (SARM), *Vibrio vulnificus, Aeromonas hydrophila* y otros estreptococos también se han comunicado en pacientes que presentan factores de riesgo de padecer infecciones debidas a estos organismos.[1]

Fisiopatología

- La FN tipo 1 se produce tras una intervención quirúrgica, una enfermedad dental o un traumatismo oral (FN cervical), o como consecuencia de traumatismos uretrales o de la parte inferior del tubo digestivo (gangrena de Fournier), o úlceras de decúbito o en las extremidades inferiores.

- La FN tipo 2 se produce tras la infección de una lesión cutánea menor, aunque en el 20 % de los casos no existe discontinuidad cutánea aparente.
  - Una vez que *S. pyogenes* accede a los tejidos profundos, las proteasas secretadas degradan la matriz extracelular.
  - Las proteínas de virulencia estreptocócica evitan la fagocitosis, inhiben la función del neutrófilo y causan apoptosis de los neutrófilos.
  - La producción de superantígenos determina una respuesta inmunitaria excesiva y desencadena liberación de citocinas, dando lugar a lesión tisular grave, isquemia y shock.
  - Este proceso necrosante se extiende por los planos fasciales, generando una patología grave, de progresión rápida.

Factores de riesgo

- La FN tipo 1 se asocia con mayor frecuencia a intervención quirúrgica o traumatismo.
- La FN tipo 2 se relaciona con diabetes o enfermedad vascular periférica, aunque puede también ser una secuela de la varicela o de un traumatismo.

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

- La FN es una enfermedad infecciosa y una urgencia quirúrgica, por lo que su diagnóstico precoz resulta fundamental.
- Puede ser difícil de diferenciar de la celulitis o de otras infecciones de tejidos blandos, aunque diversos rasgos característicos pueden hacer que el médico tome en consideración su diagnóstico.
  - Dolor desproporcionado en relación a los hallazgos físicos.
  - Induración que se extiende más allá del área visual de afectación cutánea.
  - Crepitación o gas subcutáneo.
  - Progresión rápida de los signos cutáneos.
  - Toxicidad sistémica excesiva con respecto a los signos cutáneos.
  - Falta de respuesta al tratamiento médico apropiado.
- Los pacientes pueden referir un dolor muy intenso al comienzo de la evolución de la enfermedad. Ello va seguido de sensación de anestesia a medida que la FN progresa.
- Los hallazgos son en ocasiones más bien sutiles o indiferenciables de los de la celulitis. Una coloración oscura de la piel y la presencia de ampollas y/o crepitaciones son relativamente específicos de la FN.

Diagnóstico diferencial

La FN se confunde más habitualmente con la celulitis, la mionecrosis por clostridios (MC) o la piomiositis.

Pruebas diagnósticas

- El indicador de riesgo de laboratorio para la fascitis necrosante (LRINEC) incorpora diversos hallazgos de laboratorio frecuentes. En presencia de infección cutánea grave, una puntuación ≥ 6 en dicho indicador tiene un valor predictivo del 92 % para la FN.[13]
  - CRP elevada > 150 mg/l (4 puntos).
  - Leucocitosis con un número de leucocitos de 15 000 a 25 000/mm^3 (1 punto) o > 25 000/mm^3 (2 puntos).
  - Anemia con un valor de hemoglobina de 11 a 13,5 g/dl (1 punto) o < 11 g/dl (2 puntos).
  - Hiponatremia con Na < 135 mmol/l (2 puntos).
  - Insuficiencia renal con creatinina sérica > 1,6 mg/dl (2 puntos).
  - Glucosa sérica > 180 mg/dl (1 punto).
- Los hemocultivos son positivos en el 60 % de los casos de FN tipo 2, mientras que el porcentaje se reduce al 20 % en los casos de FN tipo 1.
- Los cultivos intraoperatorios son más fiables y han de utilizarse para orientar el tratamiento antibiótico.
- Las radiografías simples, la TC o la RM de tejidos blandos muestran en ocasiones gas subcutáneo o edema fascial.

TRATAMIENTO

- **El tratamiento es tanto quirúrgico como médico y ha de instaurarse con rapidez.**
- La intervención quirúrgica temprana con desbridamiento agresivo resulta esencial, ya que se ha demostrado que reduce la mortalidad.[1,14]
- Suele requerirse la repetición de la evaluación en quirófano de 24 a 36 h después del desbridamiento inicial, continuando el proceso diariamente hasta que el desbridamiento sea completo.[1]
- Los **antibióticos de amplio espectro** han de dirigirse inicialmente contra los organismos responsables probables, modificándolos posteriormente cuando se disponga de datos de la tinción de Gram y el cultivo.[1,14]
  - La FN tipo 1 se ha de tratar con antibióticos de amplio espectro. Cabe citar entre ellos los carbapenémicos (meropenem), las penicilinas de espectro ampliado con un inhibidor de la β-lactamasa (piperacilina-tazobactam) o la cefepima en combinación con metronidazol (v. tabla 9-1).
  - La FN tipo 2 se trata con vancomicina más clindamicina (v. tablas 9-1 y 9-2). La clindamicina se emplea para inhibir la producción de toxinas. Si la infección se debe

a *S. pyogenes,* el tratamiento ha de limitarse a penicilina y clindamicina.

RESULTADO/PRONÓSTICO

- La mortalidad continúa siendo > 20 % y puede llegar al 50 % cuando el proceso se asocia al SST.[15,16]
- La morbilidad, incluyendo desfiguración y pérdida de extremidades, es común, aun con una intervención apropiada.

PIOMIOSITIS

PRINCIPIOS GENERALES

- La piomiositis es una infección supurativa del músculo esquelético.
- En regiones tropicales, la piomiositis se presenta con mayor frecuencia en niños y adultos por lo demás sanos.
- En cambio, en regiones templadas es generalmente una enfermedad propia de adultos jóvenes inmunodeprimidos.[1]
- *S. aureus* es el organismo inductor más frecuente, llegando a ser responsable del 90 % de los casos tropicales y del 70 % de los casos en zonas de clima templado. El SARM es cada vez más habitual en este contexto.[17]
  - En este orden, *S. pyogenes* es segundo, y va seguido de otros estreptococos, bacilos intestinales gramnegativos o infecciones polimicrobianas. *Bartonella*, micobacterias y anaerobios son causas poco habituales.[17]
- La diseminación al músculo esquelético se produce durante un episodio de bacteriemia.
- Los traumatismos musculares, a veces inaparentes, conforman un nido de infección y formación de abscesos.
- **En áreas de clima templado, en torno al 50 % de los pacientes con piomiositis presentan una enfermedad subyacente,** por ejemplo, infección por el VIH, diabetes mellitus, afecciones reumatológicas, neoplasias malignas u otros estados de inmunodepresión.[17]
- **Aproximadamente el 50 % de los pacientes tienen antecedentes conocidos de traumatismo.** En deportistas jóvenes, el ejercicio extenuante es motivo en ocasiones de desarrollo de piomiositis.

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

- Dolor localizado, inflamación y calambres en el músculo afectado.
- Son frecuentes síntomas sistémicos, como la fiebre y los escalofríos.
- Los músculos de las extremidades inferiores, sobre todo del muslo, son los que se ven afectados más habitualmente, aunque se han referido casos de afectación de músculos torácicos, abdominales y glúteos.[17]
- En hasta el 20 % de los casos se registra infección de múltiples grupos musculares.
- Los signos superficiales de inflamación en la exploración no están a veces presentes inicialmente.
- El área suprayacente presenta a menudo induración y un aspecto leñoso y firme.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial incluye hematoma muscular, osteomielitis, celulitis grave, FN, neoplasias, trombosis venosa profunda y distensiones musculares.

Pruebas diagnósticas

Pruebas de laboratorio

- Aunque la piomiositis es una infección del músculo esquelético, las concentraciones de creatina cinasa son a menudo normales o están solo levemente elevadas.[17]
- Los hemocultivos son positivos hasta en el 30 % de los casos.[1]
- La piomiositis por *S. aureus* debe ser motivo para evaluar una posible endocarditis.

Diagnóstico por la imagen

- La ecografía puede poner de manifiesto hiperecogenicidad, debido al edema muscular, o hipoecogenicidad, por necrosis del músculo.
- La TC detecta edema muscular y acumulaciones de líquido con realce de bordes, indicativas de absceso.
- La RM es más sensible en las infecciones tempranas y ayuda a localizar e identificar el alcance de la lesión muscular.[18]

Técnicas diagnósticas

- Cuando sea posible, se ha de obtener una muestra para cultivo, bajo guía ecográfica o de TC, antes de la administración de antibióticos.
- Las muestras intraoperatorias también se han de remitir para la realización de cultivo y pruebas de sensibilidad antibiótica.

TRATAMIENTO

- El drenaje mediante radiología intervencionista o el drenaje y desbridamiento quirúrgicos son esenciales.
- Para pacientes inmunodeprimidos, el tratamiento empírico con vancomicina (v. tabla 9-1) es eficaz tanto contra SARM como contra *S. pyogenes* (v. tabla 9-2 para consultar tratamientos alternativos del SARM).
- Los pacientes inmunodeprimidos han de recibir vancomicina en combinación con otros antibióticos de amplio espectro, como meropenem o piperacilina-tazobactam (v. tabla 9-1).
- El tratamiento antibiótico debe ajustarse cuando se disponga de los resultados del cultivo.
- Su duración se establece en virtud de la respuesta clínica, aunque suele ser de 3 a 4 semanas en ausencia de endocarditis u osteomielitis.

COMPLICACIONES

- La endocarditis o la osteomielitis pueden presentarse como consecuencia de la bacteriemia.
- En ocasiones se dan casos de síndrome compartimental, que requieren fasciotomía.

MIONECROSIS POR CLOSTRIDIOS

PRINCIPIOS GENERALES

Definición

- La MC es una infección necrosante del músculo esquelético producida por *Clostridium*. También se conoce genéricamente como «gangrena gaseosa».[1,19]
- Puede ser espontánea o traumática, incluyéndose en este último grupo la de origen post-operatorio.

Epidemiología

- La MC traumática se desarrolla en heridas complicadas por deterioro del aporte vascular.
- La MC espontánea se sobserva habitualmente en pacientes con neutropenia o neoplasia maligna digestiva.[1]

Etiología

- Las bacterias del género *Clostridium* son bacilos anaerobios grampositivos formadores de esporas, que se hallan en los suelos y en el tubo digestivo humano.
- La MC traumática es mayoritariamente causada por *Clostridium perfringens.*
- La MC espontánea suele ser inducida por *Clostridium septicum.*[1]

Fisiopatología

- La inoculación de *Clostridium* en los tejidos profundos por medio de lesiones por aplastamiento, heridas por arma blanca o heridas por arma de fuego, que crean un entorno anaerobio (por interrupción del aporte vascular), induce una MC traumática.
- La MC espontánea tiene lugar cuando una discontinuidad en la mucosa digestiva hace que *Clostridium* se disemine por vía hematógena y alcance el músculo.
- Una vez que el organismo llega al músculo, la infección evoluciona muy rápidamente, a veces en menos de 24 h.
- Los clostridios causan esta enfermedad produciendo al menos 10 exotoxinas diferentes, aunque la α-toxina es la más importante. La α-toxina hidroliza las membranas celulares e induce necrosis tisular, hemólisis, agregación plaquetaria e inactivación de leucocitos. La α-toxina también ejerce un efecto cardiodepresor directo, causante de un shock profundo.[19,20]

Factores de riesgo

- Las complicaciones periparto (p. ej., aborto, placenta retenida, rotura de aguas prolongada y tejido fetal retenido), la inyección de drogas por vía subcutánea *(skin popping),* la cirugía digestiva y las inyecciones intramusculares son todos ellos factores de riesgo significativos.
- La MC espontánea no solo se produce en las neoplasias malignas digestivas, sino que también afecta a pacientes inmunodeprimidos (p. ej., con neutropenia y neoplasia maligna hematológica).

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

- Se debe sospechar una posible MC traumática en casos de dolor intenso en el lugar de la incisión o el traumatismo quirúrgicos que se manifiesta en un plazo de 24 h desde la intervención, acompañado de signos de toxicidad sistémica.
- Por su parte, la sospecha de MC espontánea se relaciona con casos de presentación brusca de dolor muscular y signos de toxicidad sistémica, en un contexto de inmunodepresión o enfermedad digestiva conocidas, aun cuando la presentación no sea aparente de manera inmediata.

- La piel que cubre el área puede aparecer inicialmente de color pálido, seguido de un tono violáceo o de un cambio de color eritematoso, con formación de ampollas.
- La zona es extremadamente sensible a la palpación y, en ocasiones, se aprecian crepitaciones subyacentes.
- A veces los pacientes experimentan una rápida progresión a shock grave.

Diagnóstico diferencial

- La FN o la piomiositis pueden asemejarse a la MC.
- La MC espontánea se confunde en ocasiones con una distensión muscular, una lesión y otras alteraciones que den lugar a mialgia, por ejemplo, la gripe.

Pruebas diagnósticas

- El hemograma completo y el panel metabólico completo pueden mostrar leucocitosis y signos de insuficiencia multiorgánica, tales como coagulopatía, anemia hemolítica e insuficiencia renal y hepática. La anemia hemolítica es a veces grave y resistente a la transfusión.
- Los hemocultivos son positivos para *C. perfringens* en aproximadamente el 15 % de los casos de MC traumática.
- En heridas, ampollas y muestras quirúrgicas se recuperan en ocasiones bacilos grandes gramvariables.
- Las radiografías simples, la TC y la RM revelan a veces presencia de gas en el tejido.

TRATAMIENTO

- **Cuando se sospecha una MC, es necesario solicitar una consulta quirúrgica inmediata.**
- Se requieren desbridamiento quirúrgico precoz, antibióticos y medidas de tratamiento sintomático intensivo.
- La intervención quirúrgica es a menudo necesaria para establecer un diagnóstico definitivo y como tratamiento de urgencia.
  - En la cirugía es frecuente observar tejido muscular necrótico, edematoso de tono pálido/gris, que no sangra ni se contrae.
  - Al abordar quirúrgicamente el músculo infectado suele apreciarse liberación evidente de gas.
  - La anatomopatología revela presencia de gas, lisis celular y ausencia de inflamación.
- A menudo son necesarios múltiples desbridamientos repetidos.
- El régimen antibiótico recomendado consta de **penicilina y clindamicina** (v. tabla 9-1). La infección debida a *Clostridium tertium* se trata con vancomicina o metronidazol.

- Los pacientes han de ser sometidos a vigilancia en la unidad de cuidados intensivos, con tratamiento agresivo del shock y la insuficiencia multiorgánica, cuando este proceda.
- El papel del oxígeno hiperbárico continúa siendo objeto de controversia.[1]

COMPLICACIONES

- Los pacientes pueden evolucionar rápidamente a shock séptico e insuficiencia multiorgánica.
- La hemólisis intravascular en un contexto de MC a veces es grave y requiere transfusión.

RESULTADO/PRONÓSTICO

- Las tasas de mortalidad son extremadamente elevadas en la MC espontánea (del 67 al 100 %). En los supervivientes es necesario evaluar la posible neoplasia maligna digestiva.[21,22]
- La mortalidad en la MC traumática es del orden del 20 %.[23]

INFECCIONES DEL SITIO QUIRÚRGICO

PRINCIPIOS GENERALES

Definición

Las infecciones del sitio quirúrgico (ISQ) se definen como procesos infecciosos que se desarrollan en el sitio en el que se ha realizado una intervención quirúrgica, o en proximidad del mismo, en un plazo de 30 días, o de 1 año cuando se ha dejado implantada una prótesis.[17]

Clasificación

- Las ISQ se dividen en categorías en función del sistema orgánico o del espacio corporal que resulte afectado o de la profundidad de la afectación tisular.
- Las infecciones superficiales implican a la piel o el tejido subcutáneo, en tanto que las profundas afectan a tejidos blandos profundos, músculo o fascia.

Epidemiología

- Las ISQ son responsables del 17 % de las infecciones hospitalarias.[24]
- En torno al 3 % de los pacientes sometidos a cirugía desarrollan una ISQ.[1]
- Las ISQ incrementan el coste medio de las hospitalizaciones en una cuantía que oscila entre 3 000 y 30 000 dólares por caso.[25]

Etiología

- *S. aureus,* incluido el SARM, estafilococos coagulasa-negativos, enterococos, bacilos gram-negativos intestinales y *Pseudomonas* son los causantes de la mayoría de las ISQ.[26]
- Los organismos resistentes a múltiples fármacos son frecuentes, ya que las infecciones se suelen contraer en el entorno hospitalario.[27]
- Las ISQ clínicamente evidentes en un plazo de 48 h desde la intervención suelen ser producidas por *S. pyogenes* o por especies de *Clostridium.*[1]
- Sitio de la intervención:
  - Las ISQ genitourinarias o del tubo digestivo son a menudo causadas por una combinación de organismos aerobios y anaerobios.
  - Las ISQ axilares presentan una tasa más alta de organismos gramnegativos.
  - Las ISQ perineales suelen deberse a organismos gramnegativos y anaerobios.
  - Las ISQ de cabeza y cuello son a menudo inducidas por flora oral.

Fisiopatología

- Las ISQ pueden deberse a presencia de flora endógena en proximidad de la incisión quirúrgica, a diseminación desde un foco de infección a distancia o a exposiciones exógenas (manos del personal médico, indumentaria quirúrgica, equipo quirúrgico, contacto con organismos dispersados en aerosol a través del sistema de ventilación).
- Los organismos acceden a los tejidos profundos a través de discontinuidades en las barreras anatómicas habituales, por inoculación directa durante la cirugía o en el postoperatorio.
- Las ISQ causan en ocasiones fracaso de la cicatrización, dehiscencia de heridas o formación de cicatriz excesiva.

Factores de riesgo

- Entre los factores de riesgo para los pacientes se cuentan la edad avanzada, la diabetes, el mal estado nutricional, el consumo de tabaco, la obesidad, la infección preexistente en otra localización corporal, la colonización por patógenos tales como *S. aureus,* la inmunodepresión y la hospitalización preoperatoria prolongada.
- Entre los factores relacionados con la técnica quirúrgica, cabe citar la duración extensa de la intervención, la presencia de cuerpos extraños, la contaminación de la herida y las

medidas de preparación inapropiadas (elección del antibiótico profiláctico, preparación de la piel, esterilización del equipo y duración del lavado quirúrgico).

- El tipo de intervención también ejerce una significativa influencia sobre la probabilidad de ISQ, siendo las técnicas abdominales las que mayor riesgo conllevan.
- El índice de la National Healthcare Safety Network de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de Estados Unidos incluye la escala de valoración preoperatoria del anestesiólogo, la limpieza de la herida y la duración de la operación como elementos para clasificar los distintos niveles de riesgo de ISQ.[28]

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

- Con la excepción de las infecciones por *S. pyogenes* o por especies de *Clostridium,* las ISQ no suelen ser evidentes hasta 5 días después de la operación, siendo el plazo más característico de 14 días.[1]
- En la exploración de la incisión se suelen percibir dolor a la palpación, inflamación, eritema y drenaje purulento.

Criterios diagnósticos

Según las directrices de los CDC,[1] las ISQ superficiales han de cumplir uno de los siguientes criterios:

- Drenaje purulento en el sitio quirúrgico.
- Organismos aislados en un cultivo obtenido mediante técnica aséptica de líquido o tejido, tomado del sitio de incisión, o dehiscencia espontánea de una incisión profunda.
- Signos locales de infección (dolor, edema, eritema o calor) en las ISQ superficiales o presencia de un absceso en infecciones profundas.
- Diagnóstico de ISQ establecido por el cirujano o el médico responsable (aunque, en la práctica, el diagnóstico puede ser establecido por una amplia diversidad de profesionales sanitarios).

Diagnóstico diferencial

Se debe sospechar una infección en un órgano/espacio si la ISQ superficial no mejora aunque se aplique un tratamiento adecuado.

Pruebas diagnósticas

- La tinción de Gram o el drenaje resultan útiles en caso de sospecha de infección < 48 h tras la cirugía, con el fin de identificar posibles especies de clostridios o estreptococos.

- Se han de obtener cultivos de los sitios quirúrgicos infectados.

TRATAMIENTO

- La intervención quirúrgica temprana para abrir la herida infectada y desbridar el tejido necrótico constituye la base del tratamiento.
- La función de los antibióticos es objeto de controversia en pacientes con signos mínimos de toxicidad sistémica y signos poco manifiestos en la herida.
- En pacientes con ISQ superficial y fiebre y taquicardia, > 5 cm de eritema en torno a la herida o cualquier tipo de necrosis en ella, está indicada la administración de un breve ciclo de antibióticos.[1]
- En ISQ de tejidos profundos o de órganos/espacios, la elección y la duración del tratamiento empírico se han de orientar en función de la localización de la infección y de la idoneidad del desbridamiento quirúrgico/drenaje.
  - El tratamiento con vancomicina para prestar cobertura contra SARM y especies estreptocócicas (v. tablas 9-1 y 9-2) es una opción razonable en casos en los que no se sospeche la presencia de organismos gramnegativos y anaerobios.
  - La piperacilina-tazobactam, el meropenem o la cefepima más el metronidazol pueden utilizarse cuando está justificado el tratamiento contra gramnegativos y anaerobios.
  - Cuando se disponga de los resultados de la tinción de Gram y el cultivo, se ha de proceder a la correspondiente modificación de la elección del antibiótico.

RESULTADO/PRONÓSTICO

- Si la incisión no cicatriza con rapidez, puede registrarse una morbilidad significativa.
- La infección de espacios profundos y órganos comporta tasas de morbilidad y mortalidad más elevadas.

SÍNDROME DEL SHOCK TÓXICO

PRINCIPIOS GENERALES

Definición

El SST es una enfermedad mediada por toxinas bacterianas caracterizada por fiebre de inicio agudo, hipotensión e insuficiencia multiorgánica.[29]

Clasificación

El SST se clasifica en función del organismo que lo causa, distinguiéndose el SST estafilocócico, que puede ser menstrual o no menstrual, y el SST estreptocócico.

Epidemiología

- La incidencia global del SST estafilocócico se estima que es de 1 a 3,4 casos por 100 000 mujeres.
  - El 90 % de los casos de SST estafilocócico se producen en mujeres, existiendo en aproximadamente la mitad de ellas una asociación del proceso con la menstruación.
  - La incidencia del SST estafilocócico asociado a menstruación ha disminuido sensible-mente desde mediados de los años ochenta, cuando la mayoría de los tampones super-absorbentes fueron retirados del mercado.
- Las enfermedades estreptocócicas invasivas presentan una incidencia estimada de 5 casos por cada 100 000 pacientes por año, y hasta el 15 % de dichos pacientes desarrollarán SST estreptocócico.
- La mitad de los afectados por FN padecen un SST asociado.

Etiología

- La mayoría de los casos de SST estafilocócico son causados por cepas sensibles a la meticilina de *S. aureus*. Existen varios informes de casos de SST debidos a SARM.
- El SST estreptocócico es producido por *S. pyogenes*.

Fisiopatología

- La producción de superantígenos bacterianos es un componente esencial de la patogenia. Los superantígenos se unen directamente a moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) de clase II y a receptores de linfocitos T, que desencadenan una excesiva **activación de linfocitos T no regulada** en la que hasta el 30 % de los linfocitos T comienza liberando citocinas. Ello determina una **respuesta inflamatoria sistémica exagerada** que produce shock e insuficiencia multiorgánica.[29]
  - El SST estafilocócico menstrual se debe a colonización vaginal por una cepa de *S. aureus* productora de toxina. En estos casos, la **toxina 1 de SST** (TSST1) es el superantígeno, capaz de atravesar las barreras mucosas.
  - El SST estafilocócico no menstrual tiene lugar cuando una cepa de *S. aureus* productora de toxina infecta una herida o coloniza otra superficie mucosa. Solo en torno a un 50 % de los casos no menstruales son causados por organismos que producen TSST1. La **enterotoxina B estafilocócica** puede actuar como superantígeno alternativo en las cepas TSST1-negativas.
  - El SST estreptocócico suele asociarse a enfermedades invasivas como la celulitis, la FN o la piomiositis. *S. pyogenes* genera diversas proteínas de virulencia múltiple que

pueden funcionar como superantígenos, como las **exotoxinas pirógenas estreptocócicas** (SpeA y SpeB).

Factores de riesgo

- Tampones de alta absorbencia en el SST estafilocócico menstrual.
- Discontinuidad de la piel o las membranas mucosas (absceso, técnica quirúrgica y quemaduras) en pacientes colonizados o infectados con cepas de *S. aureus* productoras de toxina.
- El traumatismo, la cirugía, la edad avanzada, la enfermedad crónica, la infección por varicela y el uso de antiinflamatorios no esteroideos predisponen a los pacientes a padecer enfermedad estreptocócica invasiva.

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

Antecedentes

- Los pacientes con SST se pueden presentar con un cuadro similar al de la gripe, que evoluciona rápidamente a shock e insuficiencia multiorgánica, en un plazo de 8 a 12 h desde el inicio de los síntomas.
- Los antecedentes de menstruación con uso de tampón pueden ser indicativos de SST estafilocócico.
- En ocasiones, los pacientes refieren antecedentes de traumatismo o dolor intenso, que puede remedar un cuadro de peritonitis o infarto de miocardio.

Exploración física

- A veces, poco después de la presentación inicial, se registran taquicardia, dificultad respiratoria, petequias, equimosis o ictericia.
- El exantema asociado al SST es un **eritema macular difuso** que puede asemejarse a una quemadura solar. A menudo afecta tanto a la piel como a las membranas mucosas, comprende las palmas de las manos y las plantas de los pies y puede ser transitorio.
- Las mujeres afectadas han de someterse a exploración vaginal, que a veces pone de manifiesto hiperemia. Los tampones u otros cuerpos extraños deben retirarse.
- Los pacientes con SST estreptocócico a menudo presentan un foco identificable en la exploración.

Criterios diagnósticos

- Los criterios diagnósticos del SST estafilocócico se presentan en la tabla 9-6.
- Los criterios diagnósticos del SST estreptocócico se presentan en la tabla 9-7.

TABLA 9-6 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA EL SÍNDROME DEL SHOCK TÓXICO ESTAFILOCÓCICO

1. Fiebre ≥ 38,9 °C
2. Exantema: eritrodermia macular difusa
3. Descamación: se produce 1-2 semanas después del inicio de la enfermedad, en especial en las palmas de las manos y las plantas de los pies
4. Hipotensión: presión arterial (PA) sistólica ≤ 90 mmHg; disminución ortostática de la PA diastólica ≥ 15 mmHg
5. Afectación multisistémica (≥ 3 sistemas):
   a. Digestiva: vómitos y diarreas
   b. Muscular: mialgia grave o creatina cinasa > 2 veces lo normal
   c. Membranas mucosas: hiperemia vaginal, orofaríngea, conjuntival
   d. Renal: BUN o creatinina > 2 veces lo normal, piuria
   e. Hepática: bilirrubina total > 2 veces lo normal
   f. Hematológica: plaquetas ≤ 100 000/μl
   g. SNC: desorientación o alteración del nivel de consciencia sin signos neurológicos focales
6. Resultados negativos en los cultivos de sangre, garganta o LCR (los hemocultivos pueden ser positivos para *Staphylococcus aureus*), y no hay elevación de los títulos de anticuerpos contra *Rickettsia rickettsii,* especies de *Leptospira* y sarampión

Los casos confirmados cumplen los seis criterios.

Los casos probables cumplen cinco de los seis criterios.

BUN, nitrógeno ureico en sangre; LCR, líquido cefalorraquídeo; SNC, sistema nervioso central.

TABLA 9-7	CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA EL SÍNDROME DEL SHOCK TÓXICO ESTREPTOCÓCICO

1. Hipotensión: presión arterial sistólica ≤ 90 mmHg
2. Se cumplen dos o más de los criterios siguientes:
   a. Insuficiencia renal: creatinina ≥ 2 mg/dl
   b. Coagulopatía: plaquetas ≤ 100000/µl o coagulación intravascular diseminada
   c. Afectación hepática: transaminasas o bilirrubina > 2 veces lo normal
   d. Exantema macular eritematoso generalizado que puede presentar descamación
   e. Síndrome de dificultad respiratoria del adulto
   f. Necrosis de tejidos blandos (fascitis necrosante, piomiositis)

Los casos confirmados comprenden aislamiento de *Streptococcus pyogenes* en una localización normalmente estéril (sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido peritoneal y biopsia tisular), además de cumplir los dos criterios.

Los casos probables comprenden aislamiento de *S. pyogenes* en una localización no estéril (garganta, piel y vagina), además de cumplir los dos criterios.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial del SST es amplio e incluye infecciones sistémicas tales como la sepsis por gramnegativos (incluida la meningococemia), la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas y la leptospirosis en personas anteriormente sanas.

Pruebas diagnósticas

- Los hemocultivos son positivos en < 5 % de los casos de SST estafilocócico, mientras que ese porcentaje se eleva hasta aproximadamente el 60 % en los casos de SST estreptocócico.
- Los cultivos de mucosas o heridas son positivos hasta en un 90 % de los pacientes con SST estafilocócico.
- Los estudios de laboratorio muestran signos de insuficiencia multiorgánica (v. tablas 9-6 y 9-7).

TRATAMIENTO

- El SST estafilocócico y estreptocócico debe tratarse con **un antibiótico idóneo que actúe sobre la pared celular en combinación con clindamicina.**
- La elección de antibiótico empírico que actúe sobre la pared celular debe contemplar que el fármaco sea eficaz contra SARM.

- La **vancomicina** es la opción de primera línea más característica, aunque el linezolid, la daptomicina y la telavancina son posibles alternativas (v. tabla 9-2).
- Cuando se observa que *S. aureus* es sensible a la meticilina, el paciente ha de ser tratado con **oxacilina o nafcilina.**
- La **penicilina** es el antibiótico con acción sobre la pared celular más adecuado para el tratamiento del SST estreptocócico (v. tabla 9-1).

- Dado que la clindamicina se une a las unidades ribosómicas 50S y evita la formación de enlaces peptídicos, se emplea para interrumpir la producción de toxina y para detener la progresión de la enfermedad. En casos en los que no se pueda emplear la clindamicina, el linezolid es una alternativa que también interrumpe *in vitro* la producción de toxina.
- La **inmunoglobulina intravenosa** (IGIV) puede considerarse como posible tratamiento del SST, tanto estreptocócico como estafilocócico, tomando en consideración los siguientes aspectos:
  - La IGIV contiene anticuerpos neutralizantes contra muchos de los superantígenos implicados en la etiología de ambos síndromes.
  - Los estudios realizados no han constatado mejoras estadísticamente significativas en pacientes tratados con IGIV, debido a las reducidas dimensiones de las muestras, si bien suele utilizarse, en especial en pacientes que no responden a otros tratamientos.[29-31]
- La duración del tratamiento antibiótico suele ser de al menos 14 días, si bien depende de la respuesta clínica, de la presencia o ausencia de un foco de infección y de la bacteriemia asociada.
- **Con frecuencia es necesaria una reposición de líquidos de alcance.**
- A veces también se requieren vasopresores y ventilación mecánica.
- Es importante proceder a desbridamiento agresivo de cualquier posible foco de infección, incluida la ISQ.
- Son frecuentes los casos de insuficiencia multiorgánica. (v. tablas 9-6 y 9-7).

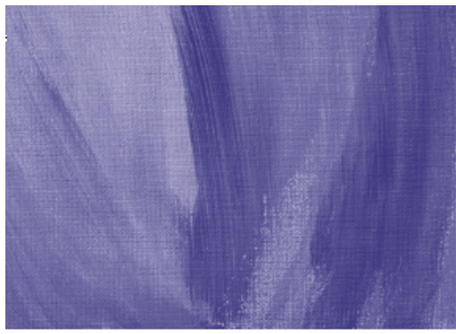
RESULTADO/PRONÓSTICO

- El SST estafilocócico menstrual es el que presenta mejor pronóstico, con una tasa de mortalidad inferior al 2 %.[32]
- La mortalidad del SST estafilocócico no menstrual es de hasta el 5 %.[32]
- La tasa de mortalidad del SST estreptocócico se mantiene alta, situándose aproximadamente entre el 40 y el 60 %.[16,33,34]
- Las recidivas del SST son posibles y pueden producirse en un tercio de las pacientes con SST menstrual. Los episodios de recidiva tienden a ser menos graves que los primarios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1373-1406.
2. Rørtveit S, Rørtveit G. Impetigo in epidemic and nonepidemic phases: an incidence study over 4(½) years in a general population. *Br J Dermatol.* 2007;157:100-105.
3. Durupt F, Mayor L, Bes M, et al. Prevalence of *Staphylococcus aureus* toxins and nasal carriage in furuncles and impetigo. *Br J Dermatol.* 2007;157:1161-1167.
4. Tristan A, Bes M, Meugnier H, et al. Global distribution of Panton-Valentine leukocidin-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, 2006. *Emerg Infect Dis.* 2007;13:594-600.
5. Oranje AP, Chosidow O, Sacchidanand S, et al. Topical retapamulin ointment, 1%, versus sodium fusidate ointment, 2%, for impetigo: a randomized, observer-blinded, noninferiority study. *Dermatology.* 2007;215:331-340.
6. Taira BR, Singer AJ, Thode HC Jr, Lee CC. National epidemiology of cutaneous abscesses: 1996 to 2005. *Am J Emerg Med.* 2009;27:289-292.
7. Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, et al. Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department. *N Engl J Med.* 2006;355:666-674.
8. Lina G, Piémont Y, Godail-Gamot F, et al. Involvement of Panton-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. *Clin Infect Dis.* 1999;29:1128-1132.
9. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. *Clin Infect Dis.* 2011;52:285-292.
10. Björnsdóttir S, Gottfredsson M, Thórisdóttir AS, et al. Risk factors for acute cellulitis of the lower limb: a prospective case-control study. *Clin Infect Di*s. 2005;41:1416-1422.
11. Dupuy A, Benchikhi H, Roujeau J-C, et al. Risk factors for erysipelas of the leg (cellulitis): case-control study. *Br Med J.* 1999;318:1591-1594.
12. Brook I, Frazier EH. Clinical and microbiological features of necrotizing fasciitis. *J Clin Microbiol.* 1995;33:2382-2387.
13. Wong CH, Khin LW. Clinical relevance of the LRINEC (Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis) score for assessment of early necrotizing fasciitis. *Crit Care Med.* 2005;33:1677.
14. Anaya DA, Dellinger EP. Clinical practices: necrotizing soft-tissue infection: diagnosis and management. *Clin Infect Dis.* 2007;44:705-710.
15. Wong CH, Chang HC, Pasupathy S, et al. Necrotizing fasciitis: clinical presentation, microbiology, and determinants of mortality. *J Bone Joint Surg Am.* 2003:85-A:1454-1460.
16. Darenberg J, Luca-Harari G, Jasir A, et al. Molecular and clinical characteristics of invasive group A streptococcal infection in Sweden. *Clin Infect Dis.* 2007;45:450-488.
17. Crum NF. Bacterial pyomyositis in the United States. *Am J Med.* 2004;117:420-428.
18. Turecki MB, Taljanovic MS, Stubbs AY, et al. Imaging of musculoskeletal soft tissue infections. *Skeletal Radiol.* 2010;39:957-971.
19. Stevens DL, Bryant AE. The role of clostridial toxins in the pathogenesis of gas gangrene. *Clin Infect Dis.* 2002;35:S93-S100.
20. Sakurai J, Nagahama M, Oda M. *Clostridium perfringens* alpha-toxin: characterization and mode of action. *J Biochem.* 2004;136:569-574.
21. Nordkild P, Crone P. Spontaneous clostridial myonecrosis. A collective review and report of a case. *Ann Chir Gynaecol.* 1986;75:274-279.
22. Bodey GP, Rodriquez S, Fainstein V, Elting LS. *Cancer.* 1991;67:1928-1942.
23. Hart GB, Lamb RC, Strauss MB. Gas gangrene. *J Trauma.* 1983;23:991-1000.
24. Perencevich EN, Sands KE, Cosgrove SE, et al. Health and economic impact of surgical site infections diagnosed after hospital discharge. *Emerg Infect Dis.* 2003;9:196-203.
25. Urban JA. Cost analysis of surgical site infections. *Surg Infect.* 2006;7:S19-S22.
26. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, et al. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Practice Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1999;20:250-278.

27. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, et al. NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the Nation Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006–2007. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29:996-1011.
28. Haley R, Culver DH, Morgan WM, et al. Identifying patients at high risk of surgical wound infection. A simple multivariate index of patient susceptibility and wound contamination. *Am J Epidemiol.* 1985;121:206-215.
29. Lappin E, Ferguson AJ. Gram-positive toxic shock syndromes. *Lancet Infect Dis.* 2009;9:281-290.
30. Darenberg J, Ihendyane N, Sjölin J, et al. Intravenous immunoglobulin G therapy in streptococcal toxic shock syndrome: a European randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2003;37:333-340.
31. Shah SS, Hall M, Srivastava R, et al. Intravenous immunoglobulin in children with streptococcal toxic shock syndrome. *Clin Infect Dis.* 2009;49:1369-1376.
32. Hajjeh RA, Reingold A, Weil A, et al. Toxic shock syndrome in the United States: surveil-lance update, 1979–1996. *Emerg Infect Dis.* 1999;5:807-810.
33. Hasegawa T, Hashikawa SN, Nakamura T, et al. Factors determining prognosis in streptococcal toxic shock-like syndrome: results of a nationwide investigation in Japan. *Microbes Infect.* 2004;6:1073-1077.
34. Ekelund K, Skinhøj P, Madsen J, Konradsen HB. Reemergence of emm1 and a changed superantigen profile for group A streptococci causing invasive infections: results from a nationwide study. *J Clin Microbiol.* 2005;43:1789-1796.



Infecciones del sistema nervioso central

10

Susana Lazarte y Robyn S. Klein

- Las infecciones del sistema nervioso central (SNC) pueden asociarse a tasas elevadas de morbilidad y mortalidad. Es necesario mantener un alto grado de sospecha para diagnosticarlas y tratarlas lo antes posible.
- La presentación clínica depende del área del SNC afectada y del patógeno implicado. La infección debe sospecharse siempre que un paciente se presente con fiebre, cefalea y alteraciones del estado mental o afectación neurológica focal.

MENINGITIS

- Inflamación de las meninges que suele manifestarse con cefalea, fiebre, meningismo y un elevado número de leucocitos (pleocitosis) en el líquido cefalorraquídeo (LCR).
- Puede ser **aguda** (con presentación en horas o días) o **crónica** (con síntomas que se prolongan durante más de 4 semanas).[1]
- Se clasifica como bacteriana, fúngica, parasitaria o aséptica, pudiendo ser esta última infecciosa (generalmente vírica) o no infecciosa, como sucede en la inducida por fármacos.
- Entre las posibles complicaciones de la meningitis se encuentran el absceso cerebral, la hidrocefalia, las convulsiones, la insuficiencia respiratoria, el coma, la hernia del tronco del encéfalo por hipertensión intracraneal, la flebitis venosa cortical, la trombosis del seno sagital, la sordera, la ceguera y el retraso del desarrollo.

MENINGITIS AGUDA

PRINCIPIOS GENERALES

Etiología

- La etiología varía según los diferentes grupos de edad y factores de riesgo (tabla 10-1), y en función de ellos se ha de establecer el tratamiento empírico. La causa se puede deducir del recuento celular y de las características del LCR.
  - Cuando hay > 1 000 neutrófilos/ml, el tratamiento predominante ha de dirigirse contra bacterias.
  - La pleocitosis linfocítica, con < 100 linfocitos, puede indicar una etiología alternativa (tabla 10-2).
- **Bacteriana.** El organismo que con mayor frecuencia produce meningitis aguda en adultos en los países desarrollados es ***Streptococcus pneumoniae,*** seguido de *Neisseria meningitidis.* En los países industrializados, la incidencia en este contexto de *Haemophilus influenzae* tipo B ha disminuido tras la introducción de la vacunación, si bien continúa siendo un importante agente causal en los países en vías de desarrollo. Otros organismos responsables de la infección son los estreptococos del grupo B, los enterocos y los bacilos gramnegativos.

TABLA 10-1 CAUSAS MÁS FRECUENTES DE LA MENINGITIS BACTERIANA AGUDA POR EDAD Y FACTOR DE RIESGO

Edad/factor de riesgo	Patógenos bacterianos comunes
< 1 mes	*Streptococcus agalactiae, Escherichia coli, Listeria monocytogenes,* especies de *Klebsiella*
1-23 meses	*Streptococcus pneumoniae, S. agalactiae, Haemophilus influenzae, E. coli, Neisseria meningitidis*
2-50 años	*N. meningitidis, S. pneumoniae*
> 50 años	*S. pneumoniae, N. meningitidis, L. monocytogenes,* bacilos gramnegativos
Inmunodeprimidos	*S. pneumoniae, N. meningitidis, L. monocytogenes,* bacilos gramnegativos
Traumatismo craneal penetrante	*Staphylococcus aureus, Staphylococcus* coagulasa-negativos, bacilos gramnegativos (incluido *Pseudomonas aeruginosa*)
Fractura de la base del cráneo	*S. pneumoniae, H. influenzae,* estreptococos β-hemolíticos del grupo A
Posneurocirugía	*S. aureus,* estafilococos coagulasa-negativos, bacilos gramnegativos (incluido *P. aeruginosa*)
Derivación de líquido cefalorraquídeo	*Staphylococcus epidermidis* (estreptococos coagulasa-negativos), *S. aureus,* bacilos gramnegativos, *Propionibacterium acnes*

Adaptado de Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis.* 2004;39:1267-1284; Tunkel A, van de Beek D, Scheld WM. Acute meningitis. In: Dolin R, Mandell GL, Bennett JE, eds. *Mandell, Douglas and, Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone; 2010:1189-1230.

- *Listeria monocytogenes* es un importante patógeno etiológico en ancianos e inmunodeprimidos.
- Los estafilococos coagulasa-negativos y otros componentes de la flora cutánea son frecuentes en pacientes con comunicaciones intraventriculares.
- *Treponema pallidum* (sífilis) puede presentarse en forma de meningitis aguda en la sífilis primaria.

- **Vírica.** Los **enterovirus** son responsables de > 85 % de las meningitis víricas. Otros virus implicados son el virus del Nilo occidental (VNO), el de la parotiditis, el virus del

herpes simple (VHS)-2 (meningitis de Mollaret), el VHS-1, el virus de la coriomeningitis leucocítica, el virus de la encefalitis de San Luis y el VIH.

- **Fúngica.** Habitualmente es crónica. En inmunodeprimidos, puede desarrollarse meningitis aguda por *Histoplasma, Aspergillus* y *Cryptococcus.*
- **Parasitaria.** *Naegleria fowleri,* especies de *Acanthamoeba* y *Balamuthia mandrillaris* son amebas de vida libre inductoras de meningoencefalitis, habitualmente mortal. En Estados Unidos, *B. mandrillaris* es más prevalente en personas de origen hispano.[2] *Angiostrongylus cantonensis* causa meningitis eosinófila, predominantemente en el sudeste de Asia, las islas del Pacífico y el Caribe.
- **No infecciosa.** Los **fármacos** (p. ej., antiinflamatorios no esteroideos [AINE], trimetoprima-sulfametoxazol, anticuerpos monoclonales OKT3 y carbamazepina) son la causa no infecciosa más frecuente de meningitis aséptica.

TABLA 10-2 HALLAZGOS CARACTERÍSTICOS EN EL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO EN CASOS DE MENINGITIS EN ADULTOS

	Presión de apertura (mmH_2O)	Leucocitos/ mm^3	Glucosa (mg/dl)	Proteínas (mg/dl)	Técnicas de laboratorio
Normal	< 180	0-5	50-75	15-40	Ninguna
Meningitis bacteriana	⇑	100-5000 neutrófilos	< 40	100-500	Tinción de Gram, cultivo
Meningitis tuberculosa	⇑	< 500 linfocitos	< 50	100-200	Frotis de bacilos acidorresistentes (BAR), cultivo, PCR *(M. tuberculosis)*
Meningitis criptocócica	⇑	10-200 linfocitos	< 40	50-200	Antígeno criptocócico, tinción con tinta china, cultivo fúngico
Meningitis vírica	⇑	10-1000 linfocitos	Normal	50-100	PCR específica de virus

PCR, reacción en cadena de la polimerasa.

- **Postraumática o quirúrgica.** Los organismos de la flora cutánea, y en especial los estafilococos y los estreptococos, son los responsables más habituales de la meningitis

originada por traumatismo o manipulación del SNC, seguidos de las bacterias orofaríngeas y los bacilos gramnegativos.

Fisiopatología

- La bacteriemia de origen nasofaríngeo antecede a la invasión del SNC y a la replicación de los organismos en el espacio subaracnoideo. En ocasiones, los hemocultivos son útiles para realizar el diagnóstico.
- Las cápsulas de polisacáridos de *S. pneumoniae* y *H. influenzae* son importantes factores de virulencia. En este ámbito, los pacientes con hipocomplementemia o esplenectomía están expuestos a un mayor riesgo (debido a la mayor opsonización).
- La invasión vírica puede seguir a la viremia, aunque también se produce a través del nervio olfativo y los axones de los nervios aferentes (p. ej., en el VHS).
- Los enterovirus se transmiten por vía fecal-oral, en tanto que la invasión sistémica tiene lugar a través de los tejidos linfáticos en el intestino.

Factores de riesgo

- Los principales factores de riesgo son la edad, la falta de vacunación, la inmunodepresión, la esplenectomía, la interrupción de la barrera hematoencefálica y la presencia de comunicación interventricular.
- La meningitis enterovírica es más habitual en verano.
- Los viajes y las actividades relacionadas con el agua son factores a tener en cuenta cuando se consideran posibles causas fúngicas o parasitarias.
- *L. monocytogenes* se puede transmitir a través de los productos lácteos no pasteurizados y los alimentos exóticos o crudos.

Prevención

Vacunación

- Se dispone de vacunas contra *H. influenzae* tipo B y la mayor parte de las cepas de meningococos y neumococos.
- ***H. influenzae***
  - La vacunación contra *H. influenzae* tipo B ha dado lugar a una disminución de su incidencia > 90 %, en los países desarrollados. La reducción de las tasas de colonización nasofaríngea ha contribuido a mejorar la inmunidad de grupo.
  - Las actuales recomendaciones del Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) establecen dosis a los 2, 4 y 6 meses de edad, con una dosis de recuerdo entre los 12 y los 15 meses.[3]
- ***N. meningitidis***

- La actual vacuna meningocócica conjugada cubre los serogrupos A, C, W135 e Y, pero **no el serogrupo B.**
- El ACIP recomienda una dosis para todos los niños y jóvenes de entre 11 y 18 años, debido a que la transmisión es más frecuente en institutos de secundaria y universidades.[3]
- Los niños con edades comprendidas entre 2 y 10 años con factores de riesgo tales como asplenia o hipocomplementemia, los adultos esplenectomizados, quienes se alistan en el ejército o quienes viajan a áreas endémicas, como el África subsahariana o Arabia Saudita, también deben vacunarse.

- ***S. pneumoniae***
  Las vacunas neumocócicas conjugadas han hecho disminuir las tasas de enfermedad neumocócica invasiva tanto en niños como en adultos. En época reciente ha aumentado el número de casos de enfermedad invasiva debida a serogrupos no cubiertos por la vacuna.

Quimioprofilaxis

- ***H. influenzae.*** La quimioprofilaxis para este organismo es objeto de controversia. Algunos expertos recomiendan rifampicina para los contactos < 2 años de edad más próximos, como los que se establecen en las guarderías.
- ***N. meningitidis***
  - **La profilaxis se recomienda para personas en estrecho contacto con un paciente afectado de meningitis meningocócica.**
  - El contacto estrecho se define como exposición a secreciones orales (p. ej., por un beso o por la respiración boca a boca o la intubación endotraqueal) o el contacto físico con una proximidad de menos de 1 m, en el plazo de 1 semana antes del inicio de los síntomas y hasta 24 h después del comienzo del tratamiento antibiótico adecuado.
  - **Las personas con contacto en el hogar o en la guardería y el personal sanitario que haya estado expuesto a las secreciones orales del paciente requieren profilaxis,** pero NO todo el personal que haya estado expuesto a él**.**
  - Entre las actuales recomendaciones sobre profilaxis cabe citar las siguientes:[4]
    - **Ciprofloxacino.** Solo en adultos, 500 mg p.o. una vez.
    - **Rifampicina.** 600 mg p.o. cada 12 h durante 2 días para adultos; 10 mg/kg p.o. cada 12 h durante 2 días para niños > 1 mes de edad; 5 mg/kg p.o. cada 12 h durante 2 días para lactantes < 1 mes de edad.
    - **Ceftriaxona.** 250 mg i.m. una vez en adultos y 125 mg i.m. una vez en niños.
  - La quimioprofilaxis está indicada **incluso en personas que recibieron vacunación menigocócica en el pasado,** debido a que la vacuna no protege contra el serotipo B.

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

Anamnesis

- Se han de determinar la edad, los factores de riesgo, las exposiciones, las vacunaciones y la estacionalidad.
- El paciente puede referir inicio agudo de cefalea, rigidez/dolor de cuello y fiebre.

Exploración física

- La fiebre suele estar presente en todas las formas de meningitis.
- Entre los signos meníngeos se encuentran la rigidez de nuca y los signos de Kernig y Brudzinski. Sin embargo, la ausencia de tales hallazgos no descarta el diagnóstico de meningitis.
- Evidencias de hipertensión intracraneal, como anisocoria, papiledema, náuseas, vómitos o parálisis de los pares craneales, aportan información sobre la gravedad y los siguientes pasos diagnósticos.
- El estado mental alterado, e incluso el coma, se presentan en ocasiones en pacientes con evolución prolongada de los síntomas.

Diagnóstico diferencial

- Causas no infecciosas que inducen síntomas similares son hemorragia subaracnoidea, tumores, quistes, intoxicaciones por consumo de estupefacientes o alcohol, meningitis aséptica, como la debida a trimetoprima-sulfametoxazol, AINE, anticuerpos monoclonales OKT3, inmunoglobulinas intravenosas y carbamazepina, convulsiones y cefalea migrañosa.
- El VHS-2 se presenta en ocasiones como meningitis recidivante (meningitis de Mollaret), que normalmente es un proceso de resolución espontánea y que no requiere tratamiento.

Pruebas diagnósticas

Pruebas de laboratorio

- Se ha de realizar un frotis de sangre periférica para recuento celular y fórmula leucocítica con el fin de detectar una posible leucocitosis, y también se deben obtener pruebas metabólicas completas.
- En ocasiones, los hemogramas permiten determinar la etiología, lo que resulta especialmente importante cuando no es posible proceder a punción lumbar (PL).
- Los estudios de LCR se tratan en el apartado «Técnicas diagnósticas».

Diagnóstico por la imagen

La tomografía computarizada o la resonancia magnética están indicadas en pacientes con sospecha de lesión de masa o riesgo de hernia, planteada por la presencia de signos focales o papiledema.

Técnicas diagnósticas

- El análisis del LCR es esencial. **A no ser que esté claramente contraindicada, se debe realizar una PL lo antes posible.**
- **Los signos de aumento de la presión intracraneal hacen necesarios estudios orientados a descartar la presencia de una masa antes de proceder a la PL.**
- La muestra de LCR ha de remitirse para recuento celular con fórmula leucocítica, determinación de proteínas y glucosa, tinción de Gram y cultivo en todos los pacientes. La realización de pruebas específicas, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para detección de enterovirus o la IgM contra el VNO, depende de los factores de riesgo, del análisis del LCR inicial y de la estacionalidad.
- Cuando se realiza la PL, ha de registrarse la presión de apertura (valor normal de 50 a 195 mmH_2O).
- La meningitis bacteriana se presenta con una mayor pleocitosis (del orden de varios miles de leucocitos), con predominio de neutrófilos, glucosa baja (< 40 mg/dl, relación LCR/suero < 0,5) y proteínas elevadas. La tinción de Gram es positiva en el 60-90 % de los pacientes afectados de meningitis bacteriana con pleocitosis.
- En la figura 10-1 se presenta un protocolo de tratamiento.

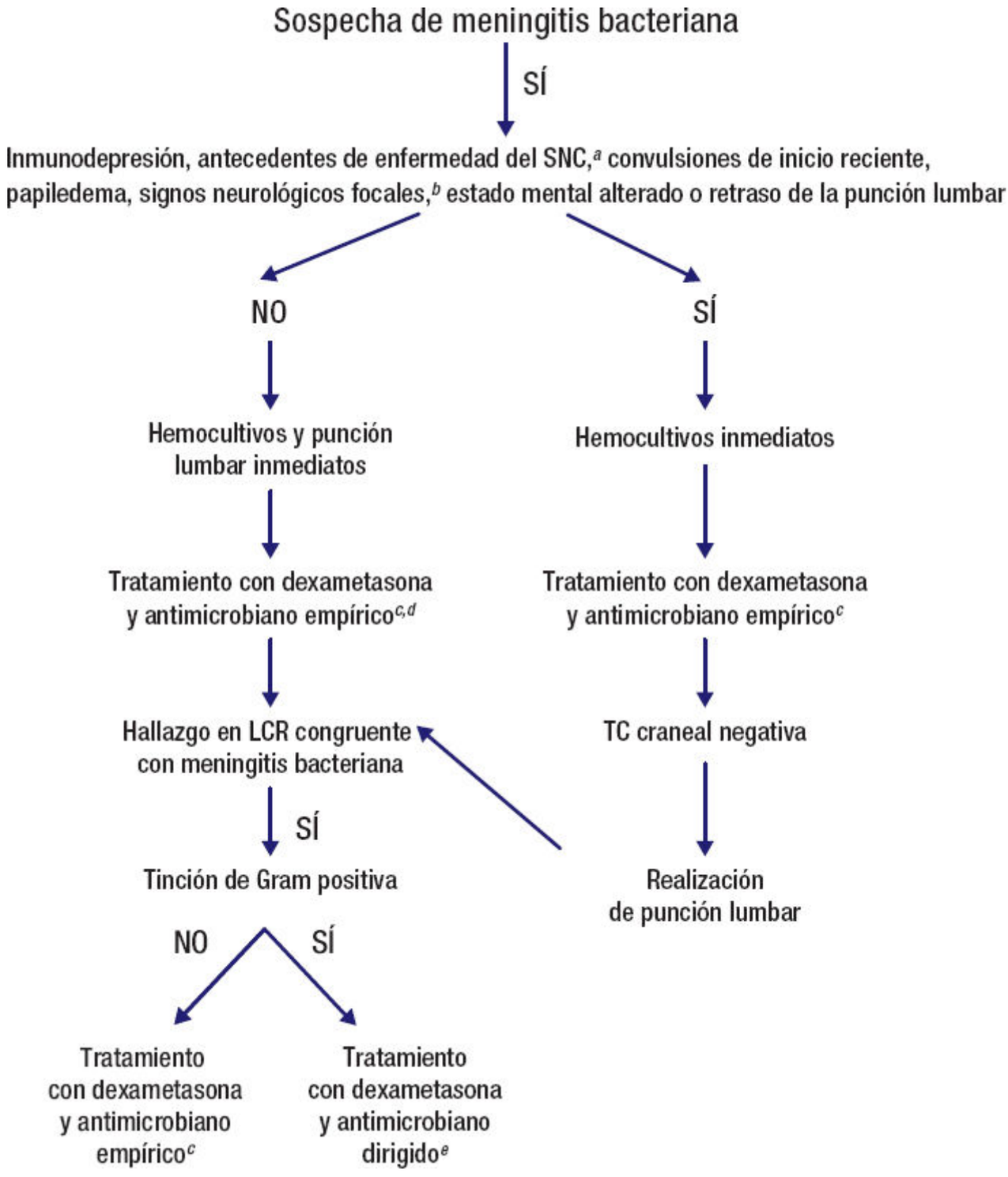


FIGURA 10-1 Protocolo para el tratamiento de la meningitis bacteriana aguda en adultos, según las directrices de la Infectious Diseases Society of America.

[a]Lesión de masa, accidente cerebrovascular o absceso; [b]pupila no reactiva dilatada, parálisis de la mirada, campos visuales o movilidad ocular anómalos, desviación de pierna o brazo; [c]véase la tabla 10-3; [d]administración inmediatamente después de la punción lumbar; [e]véase la tabla 10-4.

Adaptado de Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis.* 2004;39:1267-1284.

TRATAMIENTO

- **La meningitis bacteriana constituye una urgencia médica, por lo que el tratamiento no debe retrasarse** (v. fig. 10-1).
- La administración de antibióticos sistémicos no afecta a los hallazgos sistémicos en un plazo de 24 h. Las recomendaciones en lo que respecta al tratamiento empírico se establecen en función de los grupos de edad y los factores de riesgo identificados (tabla 10-3).

Fármacos

Corticoesteroides

- En adultos, la evidencia avala el uso de esteroides complementarios en caso de sospecha de meningitis aguda debida a neumococos.[1,5]
- En niños, la utilización de esteroides concurrentes está indicada en caso de meningitis causada por *H. influenzae* tipo B.
- La administración de dexametasona en dosis de 0,15 mg/kg cada 6 h ha de iniciarse **junto con la primera dosis de antibióticos.**
- En adultos, los esteroides han de suspenderse en caso de que los estudios posteriores no confirmen el diagnóstico de meningitis bacteriana, sobre todo si no se encuentran evidencias de infección neumocócica.[1,5]
- El uso de dexametasona, previo o simultáneo a la primera dosis de antimicrobianos, ha reducido las tasas de pérdida de audición y la mortalidad a corto plazo en los países de renta alta.

TABLA 10-3 RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EMPÍRICO DE LA MENINGITIS BACTERIANA AGUDA

Edad/factor de riesgo	Tratamiento antimicrobiano empírico
< 1 mes	Ampicilina más cefotaxima o ampicilina más aminoglucósido
1-23 meses	Vancomicina más cefalosporina de tercera generación (ceftriaxona o cefotaxima)
2-50 años	Vancomicina más ceftriaxona
> 50 años	Vancomicina más ceftriaxona (o cefotaxima) más ampicilina
Inmunodeprimidos	Vancomicina más ampicilina más cefepima o meropenem
Traumatismo craneal penetrante	Vancomicina más ceftazidima, cefepima o meropenem
Fractura de la base del cráneo	Vancomicina más ceftriaxona o cefotaxima
Posneurocirugía	Vancomicina más ceftazidima, cefepima o meropenem
Derivación de líquido cefalorraquídeo	Vancomicina más ceftazidima, cefepima o meropenem

Adaptado de Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis.* 2004;39:1267-1284.

TABLA 10-4 TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO ESPECÍFICO DE LA MENINGITIS BACTERIANA AGUDA EN ADULTOS UNA VEZ IDENTIFICADO EL PRESUNTO ORGANISMO RESPONSABLE

Microorganismo	Tratamiento recomendado	Tratamientos alternativos
Streptococcus pneumoniae	Vancomicina (30-45 [mg/kg]/día en 2-3 dosis) más cefalosporina de tercera generación (cefotaxima o ceftriaxona)	Cefepima, meropenem, fluoroquinolona La vancomicina se mantiene solo si la CIM > 1 μg/ml Penicilina o ampicilina si la CIM < 0,1 μg/ml
Neisseria meningitidis	Ceftriaxona (2 g cada 12 h)	Cloranfenicol, meropenem
Haemophilus influenzae tipo B	Cefalosporina de tercera generación	Cefepima, cloranfenicol, fluoroquinolona
Listeria monocytogenes	Ampicilina o penicilina G	Meropenem, trimetoprima-sulfametoxazol
Streptococcus agalactiae	Ampicilina o penicilina G	Cefalosporina de tercera generación
Pseudomonas aeruginosa	Cefepima o ceftazidima	Carbapenémico (excepto ertapenem)

CIM, concentración inhibidora mínima.

Adaptado de Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis.* 2004;39:1267-1284.

Antimicrobianos

El tratamiento antimicrobiano de la meningitis aguda se presenta en la tabla 10-4.

RESULTADO/PRONÓSTICO

- El retraso del tratamiento es un importante factor predictivo de muerte.
- La sordera, la ceguera, el retraso mental y la parálisis son las secuelas más comunes.

MENINGITIS CRÓNICA

PRINCIPIOS GENERALES

Definición

La meningitis crónica se define como un conjunto de signos y síntomas indicativos de enfermedad meníngea, con pleocitosis del LCR que se prolonga durante 4 semanas o más.

Etiología

- **La causa infecciosa más frecuente de meningitis crónica a nivel mundial es la tuberculosis**, en especial en los países en desarrollo.
- **Los hongos son el segundo desencadenante más común,** contándose entre ellos *Cryptococcus neoformans, Coccidioides immitis, Histoplasma capsulatum, Blastomyces hominis* y especies de *Candida.*
- Las causas parasitarias comprenden especies de *Acanthamoeba* y neurocisticercosis *(Taenia solium).*
- Otros desencadenantes bacterianos son *T. pallidum, Borrelia burgdorferi,* especies de *Brucella* y *Tropheryma whippelii.*
- Entre los potenciales responsables no infecciosos cabe mencionar la carcinomatosis meníngea, la enfermedad vascular del tejido conjuntivo (p. ej., el lupus y otras formas de vasculitis), la sarcoidosis y las patologías inducidas por toxinas/fármacos.
- Una parte minoritaria, aunque significativa, de los casos es idiopática.

Fisiopatología

Dependiendo del agente infeccioso, las manifestaciones pueden deberse a formación de granuloma que irrita las meninges, inflamación perivascular o rotura de una localización parameníngea, como un absceso o quiste con derrame al espacio meníngeo.[6]

Factores de riesgo

- Los viajes (incluso durante períodos breves) al sudoeste de Estados Unidos y México deben incrementar el nivel de sospecha de una posible coccidioidomicosis.
- La meningitis tuberculosa ha de sospecharse en inmigrantes procedentes de países tropicales o en desarrollo y en personas inmunodeprimidas que viajan a zonas endémicas.
- La histoplasmosis y la blastomicosis se sospechan en pacientes que proceden de áreas endémicas.
- Inmunodepresión. Los pacientes infectados por el VIH, los receptores de trasplantes y los tratados con inmunodepresores están expuestos a mayor riesgo de meningitis criptocócica, infección por *Mycobacterium tuberculosis* y enfermedad de Whipple.
- Exposiciones: comportamiento sexual no seguro (neurosífilis) e ingestión de queso no pasteurizado procedente de regiones endémicas *(Brucella).*

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

Anamnesis

- Los síntomas pueden aumentar y disminuir durante un determinado período de tiempo, dificultando, en consecuencia, el diagnóstico.
- Los síntomas más habituales son cefaleas, náuseas, pérdida de memoria y confusión.
- La fiebre puede estar ausente.
- Con la progresión de la enfermedad y el posible desarrollo de hidrocefalia, es posible que se presenten otros síntomas, como diplopía, ataxia y demencia.
- Es necesario obtener antecedentes de exposiciones, viajes, inmunodepresión y actividades laborales.
- Ciertos síntomas asociados, como pérdida de peso, sudores nocturnos, tumores o lesiones cutáneas, ofrecen pistas sobre etiologías tales como tuberculosis, neoplasia maligna o infección fúngica.
- Los antecedentes de enfermedades de transmisión sexual y lesiones genitales son indicativos de una posible neurosífilis.
- La presencia de úlceras orales, problemas de visión y uveítis indican causas no infecciosas, como la enfermedad de Behçet.

Exploración física

- Puede haber lesiones cutáneas en infecciones fúngicas como la blastomicosis o la criptococosis.
- La linfadenopatía eleva el grado de sospecha de neoplasia maligna hematológica, sarcoidosis o tuberculosis.
- Una minuciosa exploración neurológica resulta fundamental.
- Las anomalías de los pares craneales pueden deberse a inflamación meníngea crónica sin hipertensión intracraneal.

Diagnóstico diferencial

Cuando proceda, es conveniente considerar otras posibles causas de cefalea, signos neurológicos focales, demencia y delirio.

Pruebas diagnósticas

Pruebas de laboratorio

- Es necesario obtener un frotis de sangre periférica para proceder a recuento celular con fórmula leucocítica, para detectar leucocitosis, así como pruebas metabólicas

completas.

- En ocasiones, las pruebas serológicas son útiles para detectar coccidioidomicosis (fijación de complemento sérico), enfermedad de Lyme, sífilis y brucelosis.
- Los estudios del LCR se tratan en el apartado «Técnicas diagnósticas».

Diagnóstico por la imagen

- La RM es la técnica de imagen de elección. En ella es posible observar atenuación de los surcos, como signo de edema, hidrocefalia y realce meníngeo.
- Los granulomas se observan en la tuberculosis o la criptococosis, sobre todo si son diseminados por vía hematógena (tuberculosis miliar).
- En la neurocisticercosis se aprecian lesiones intraparenquimatosas o intraventriculares.

Técnicas diagnósticas

- **La evaluación del LCR es esencial.**
- Han de obtenerse recuento celular con fórmula leucocítica, valores de glucosa y proteínas, tinción de Gram y cultivos de aerobios, micobacterianos y fúngicos. Para los cultivos micobacterianos y fúngicos son necesarias muestras de mayor volumen.
- La pleocitosis suele ser linfocítica.
- Las concentraciones bajas de glucosa son más características de la tuberculosis y las infecciones fúngicas.
- En caso de sospecha de carcinomatosis linfocítica, se ha de requerir una citometría de flujo.
- Se deben solicitar las siguientes pruebas de LCR para las etiologías específicas más comunes:
  - ***M. tuberculosis*.** Las tinciones acidorresistentes no son sensibles. Se han de remitir para cultivo al menos 3-5 ml. Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos presentan niveles variables de sensibilidad y especificidad, dependiendo del laboratorio. La determinación de adenosina desaminasa no se suele solicitar, aunque, cuando su valor es elevado, puede ser útil para el diagnóstico de tuberculosis.[7,8]
  - **Meningitis criptocócica.** El organismo responsable puede detectarse en una tinción con tinta china. El antígeno criptocócico en LCR presenta una sensibilidad muy elevada, aunque a veces se mantiene positivo incluso en pacientes tratados. Si no se puede obtener LCR, el antígeno criptocócico sérico positivo se correlaciona bien en pacientes inmunodeprimidos.
  - ***C. immitis*.** Anticuerpos de fijación del complemento en LCR.
  - ***H. capsulatum*.** Antígeno de *Histoplasma* en LCR. El antígeno de *Histoplasma* en orina no resulta de utilidad, a no ser que el paciente presente signos de infección diseminada.
  - **Sífilis.** Pruebas VDRL o RPR en LCR. Son indicativas de alto grado de sospecha de neurosífilis en la solicitud al laboratorio.
  - Enfermedad de Lyme y enfermedad de Whipple: PCR para los antígenos específicos.

- Cuando se efectúa una PL siempre se tiene que comprobar la presión de apertura.
- A veces es necesario drenaje lumbar en los casos en los que se registra una presión intracraneal muy elevada, como sucede en la meningitis criptocócica.
- La biopsia meníngea puede ser necesaria en casos en los que el diagnóstico no está claro. La presencia de granulomas o las evidencias de posible neoplasia maligna o inflamación vascular ayudan en ocasiones a precisarlo.
- La prueba cutánea de la tuberculina (PPD) se ha de realizar en todos los pacientes, aunque en los inmunodeprimidos puede ser negativa. En pacientes con antecedentes conocidos de PPD negativa, **una prueba con resultado positivo nuevo hace que sea necesario instaurar el correspondiente tratamiento, incluso cuando los estudios del LCR son negativos.**

TRATAMIENTO

El tratamiento empírico puede ser necesario cuando existe un grado elevado de sospecha de presencia de un determinado agente etiológico (p. ej., *M. tuberculosis*), en pacientes inmunodeprimidos o cuando el paciente experimenta una rápida descompensación y es necesario intervenir.[7]

Fármacos

- ***M. tuberculosis*.** Se recomienda un tratamiento con cuatro fármacos (p. ej., isoniazida, rifampicina, etambutol y pirazinamida) durante 2 meses, seguido de consolidación con isoniazida y rifampicina durante un período de 9 a 12 meses, si bien la duración adecuada del tratamiento no se ha constatado en ningún ensayo clínico.[9]
  - Si el organismo es sensible, la administración de etambutol puede suspenderse.[9]
  - Se ha demostrado que los corticoesteroides (dexametasona o prednisona) mejoran los resultados, en especial en pacientes VIH-negativos. Los esteroides se van reduciendo progresivamente a lo largo de 3 semanas.
- **Meningitis criptocócica**
  - Véase el capítulo 13.
  - En pacientes inmunocompetentes, se utilizan desoxicolato de amfotericina B (de 0,7 a 1 [mg/kg]/día) o amfotericina B liposómica (de 3 a 7 [mg/kg]/día) i.v., con o sin flucitosina p.o. (100 mg/día), seguidos de 8 semanas de fluconazol en dosis de 800 mg p.o. al día.
- **Coccidioidomicosis.** El fluconazol es la base del tratamiento para la meningitis por *C. immitis*.
- En pacientes con sospecha de meningitis fúngica, es necesario instaurar un tratamiento con amfotericina B. Una vez diagnosticado el hongo específico se cambia a fluconazol o itraconazol. El tratamiento se mantiene durante varios meses.

Otros tratamientos no farmacológicos

En ocasiones, la hipertensión intracraneal persistente requiere PL seriadas, drenaje lumbar o derivaciones del LCR en caso de hidrocefalia.

COMPLICACIONES

- Hidrocefalia, en especial en la meningitis criptocócica.
- La meningitis tuberculosa produce en ocasiones isquemia/infarto cerebral, crecimiento de un tuberculoma, convulsiones, hiponatremia y muerte.

RESULTADO/PRONÓSTICO

- El pronóstico depende de la etiología específica, la edad, el estado de inmunodepresión y la gravedad de la enfermedad en la presentación y en el momento de iniciar el tratamiento.
- La meningitis tuberculosa se asocia a una mortalidad del 50 %, incluso con tratamiento.[8,9] Entre sus secuelas se cuentan la parálisis de los pares craneales, la ceguera, la sordera, los trastornos psiquiátricos y las convulsiones.
- En todas las formas de meningitis fúngica se pueden registrar secuelas similares.

ENCEFALITIS

PRINCIPIOS GENERALES

Definición

- La encefalitis es una inflamación del parénquima cerebral que se suele presentar con alteración del estado mental o cambios de personalidad.[10,11]
- Puede estar asociada a meningitis, en cuyo caso se designa como meningoencefalitis.

Etiología

- La mayoría de las encefalitis infecciosas son de origen vírico, si bien en muchos pacientes la etiología se mantiene desconocida.[10,11]
- **La causa más frecuente encefalitis esporádica es el VHS** y, cuando este proceso no se trata, da lugar a elevadas tasas de morbilidad y mortalidad.
- Las etiologías víricas dependen de la epidemiología, la geografía, la época del año y las exposiciones. En Estados Unidos, el VNO se está constituyendo como causa frecuente

de esta patología, siendo el segundo agente etiológico los **enterovirus.** La rabia es una causa mortal, aunque evitable, de encefalitis.

- Entre las causas no víricas cabe citar *M. tuberculosis, Mycoplasma pneumoniae,* especies de *Bartonella,* sífilis, hongos e infecciones parasitarias, como las producidas por amebas de vida libre (tabla 10-5).[10]

TABLA 10-5 CAUSAS DE ENCEFALITIS

Agente	Exposición o factor de riesgo
Virus	
Adenovirus	Niños, inmunodeprimidos, enfermedad respiratoria previa
Citomegalovirus	VIH/sida, pacientes con trasplante de órgano sólido, transfusiones sanguíneas
Enterovirus	Meses de verano, natación
Grupo de encefalitis de California	Transmitido por mosquitos; acampada en California, el Medio Oeste y la costa este de Estados Unidos; exposición a ardillas comunes y listadas
Poliovirus	Falta de vacunación, viajes a países sin programa de vacunación, vacuna oral
VIH	Factores de riesgo sexual, consumo de drogas por vía parenteral, trabajadores sanitarios
Virus de chikungunya	Viaje a la India, áreas con brotes, transmitido por mosquitos, artralgias graves
Virus de la coriomeningitis linfocítica	Exposición a orina, heces y secreciones de roedores
Virus de la encefalitis equina occidental	Transmitido por mosquitos, meses cálidos, oeste de Estados Unidos.
Virus de la encefalitis equina oriental	Transmitido por mosquitos; este de Estados Unidos, Caribe
Virus de la encefalitis japonesa	Transmitido por mosquitos, viajes al sudeste asiático, China, la India
Virus de la encefalitis de San Luis	Transmitido por mosquitos, cuenca del río Mississippi, meses de verano, ancianos
Virus de la encefalitis transmitida por garrapatas	Viaje a Rusia, Europa occidental, China
Virus de la encefalitis del valle de Murray	Transmitido por mosquitos, viaje a Australia
Virus de Epstein-Barr	Antecedentes de mononucleosis, trasplante

Virus de Epstein-Barr	Antecedentes de mononucleosis, trasplante de órganos, transfusiones sanguíneas, exposición a saliva infectada
Virus de la fiebre por garrapatas de Colorado	Exposición a garrapatas, en Estados Unidos, área de las Montañas Rocosas, enfermedad digestiva
Virus de la fiebre del valle del Rift	Mosquito como vector, viaje al África subsahariana, Egipto
Virus de la gripe	Meses de invierno, falta de vacunación
Virus del herpes humano 6	Inmunodeprimidos, receptores de trasplante
Virus del herpes simple 1	Gingivoestomatitis previa, infección oral recidivante, inmunodepresión
Virus del herpes simple 2	Transmisión perinatal, infección recidivante
Virus JC	VIH, trasplante de órgano sólido, esteroides, inhibidores del factor de necrosis tumoral, sarcoidosis, natalizumab
Virus del Nilo occidental	Meses de verano, transmitido por mosquitos, presente en todo el territorio de Estados Unidos, trasplante de órganos, transfusión de sangre, edad avanzada
Virus de la parotiditis	Falta de vacunación, parotiditis previa
Virus de la rabia	Perros o gatos no vacunados, zorros, mapaches, mofetas, contacto humano con murciélagos
Virus de la rubéola	Falta de vacunación, exposición a pacientes infectados
Virus del sarampión	Falta de vacunación, países en desarrollo, principalmente postinfeccioso
Virus de la *vaccinia*	Postinfeccioso
Virus de la varicela-zóster	Infección primaria, zóster diseminado, inmunodeprimidos
Bacterias	
Anaplasma phagocytophilum	Transmitido por garrapatas, meses calurosos, Europa, norte de Estados Unidos
Bacterias *(cont.)*	
Bartonella bacilliformis	Mosquitos flebótomos como vectores, pacientes o viajeros procedentes de las regiones andinas
Bartonella henselae	Niños, exposición a gatos, perros o roedores
Borrelia burgdorferi	Garrapatas como vector, áreas endémicas de Estados Unidos, Europa
Coxiella burnetii	Exposición a cabras u ovejas, ingestión de productos lácteos no pasteurizados

Ehrlichia chaffeensis	Transmitido por garrapatas, en Estados Unidos, Medio Oeste, áreas sudorientales, meses cálidos
Listeria monocytogenes	Ancianos, exposición a productos lácteos no pasteurizados, alimentos selectos o exóticos, inmunodeprimidos
Mycoplasma pneumoniae	Niños, adultos jóvenes, síntomas respiratorios previos, probablemente postinfeccioso
Rickettsia rickettsii	Garrapatas como vector, en Estados Unidos acampada entre los estados de Oklahoma y Carolina del Norte
Treponema pallidum	Contacto sexual, sífilis primaria o terciaria
Hongos	
Coccidioides, especies	Viaje o residencia en el sudoeste de Estados Unidos, México, Centroamérica
Histoplasma capsulatum	Inmunodeprimidos, en valles de los ríos Ohio y Mississippi
Protozoos	
Acanthamoeba, especies	Inmunodeprimidos
Balamuthia mandrillaris	Países endémicos, natación en aguas dulces
Naegleria fowleri	Natación en lagos, aguas salobres
Plasmodium falciparum	Viajes a países tropicales y subtropicales endémicos, falta de profilaxis
Toxoplasma gondii	Transmisión perinatal, ingestión de carne cruda, inmunodeprimidos, VIH/sida
Trypanosoma brucei	Mosca tse-tsé como vector, viaje al África occidental u oriental
Helmintos	
Baylisascaris procyonis	Exposición a mapaches o heces de mapache
Gnathostoma, especies	Sudeste asiático, Latinoamérica, ingestión de pescado poco cocinado

- La encefalitis también puede ser postinfecciosa, como sucede en la encefalomielitis posvacunal o en la encefalomielitis desmielinizante aguda (EMDA). *M. pneumoniae* y la enfermedad estreptocócica están a veces asociados a EMDA.

- El virus JC produce leucoencefalopatía múltiple progresiva, observada en pacientes inmunodeprimidos, casos de infección por el VIH o sarcoidosis y en pacientes tratados con esteroides y otros medicamentos inmunodepresores.
- La enfermedad de Whipple es producida por *T. whippelii.*
- El virus de la varicela-zóster (VVZ) se presenta como complicación de la varicela (infección primaria) o como herpes zóster diseminado, en especial en inmunodeprimidos.
- Otro posible agente causal es el citomegalovirus (CMV), sobre todo en pacientes con infección por el VIH o sometidos a trasplante de órgano sólido o médula ósea.
- El virus de Epstein-Barr (VEB) y el adenovirus son etiologías menos frecuentes de encefalitis.

Fisiopatología

- El signo anatomopatológico cardinal es la inflamación del parénquima cerebral. El daño puede ser producido por invasión directa del patógeno o por un mecanismo inmunomediado que da lugar a desmielinización y vasculitis.
- Encefalitis por herpes simple
  - **La encefalitis por herpes más habitual en adultos es la inducida por el VHS-1.**
  - En ocasiones tiene lugar una invasión directa desde los nervios trigémino u olfativo.[12]
  - Ello puede ir seguido de infección orofaríngea aguda y reactivación o recidiva del VHS-1. En aproximadamente un tercio de los pacientes se reactiva en el SNC, sin que haya infección primaria o recidivante por el VHS-1 conocida.
- Encefalitis por arbovirus
  - En Estados Unidos, la infección por arbovirus más común es la inducida por el **VNO,** que comenzó a extenderse hace 20 años.
  - Otras infecciones por arbovirus registradas en diferentes partes del mundo son las originadas por el virus de la encefalitis japonesa (VEJ) (sudeste asiático y China), el virus de chikungunya (la India, África subsahariana, Pakistán e Italia) y la encefalitis transmitida por garrapatas (Europa occidental, Rusia y China).
  - Tras una picadura de mosquito (especies de *Aedes* o *Culex*) o una mordedura de garrapata *(Ixodes),* se produce una replicación del virus, que da lugar a viremia y a la consiguiente diseminación al SNC.
- Rabia
  - La rabia se transmite a los humanos a través de la saliva de un animal infectado por mordedura. Es transmitida por murciélagos, mapaches, zorros y perros.
  - El período de incubación puede prolongarse hasta 7 años, aunque la mediana de duración es de 2 meses.
- En la tabla 10-5 se especifican otros detalles referidos a las etiologías y las exposiciones de esta enfermedad.

Factores de riesgo

- Viaje a áreas endémicas: China (VEJ), Estados Unidos y Europa (VNO en los meses de verano) y la costa este de Estados Unidos (encefalitis equina oriental).
- Exposición a mosquitos o garrapatas.
- Exposición a animales silvestres: perros, mapaches y murciélagos (rabia).
- Estacionalidad: meses de verano para la infección por el VNO y la erliquiosis/anaplasmosis.
- Actividades: acampada (exposición a insectos), natación (amebas de vida libre y enterovirus) y contactos sexuales (VIH).
- Inmunodeprimidos: VVZ, CMV y virus JC.
- Vacunación reciente: EMDA.
- Infección por el VHS primaria en personas < 18 años de edad.
- Ingestión de leche u otros productos lácteos no pasteurizados *(Listeria)* y carne cruda *(Toxoplasma)*.

Prevención

- Se deben evitar las exposiciones anteriormente citadas.
- La vacuna y la inmunoglobulina de la rabia han de administrarse a todas las personas que hayan sido mordidas por un animal silvestre o un perro no vacunado, o que hayan estado en contacto con murciélagos (aun sin signos claros de mordedura) (www.cdc.gov/rabies/exposure; último acceso: 1 de mayo de 2012).
- Para las personas que viajan a áreas endémicas se ha aprobado una vacuna contra el VEJ (www.cdc.gov/travel; último acceso: 1 de mayo de 2012).

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

Anamnesis

- Se han de valorar los factores de riesgo.
- **El estado mental alterado es el indicador característico de la encefalitis** y puede anteceder a otros síntomas.
- El VHS-1 ha de ser tomado en consideración en todos los pacientes con meningoencefalitis, incluso cuando no existe un brote reciente de herpes.
- Los cambios de personalidad y las alucinaciones auditivas indicativas de afectación temporal han de aumentar el nivel de sospecha de infección por el VHS-1.
- En ocasiones, el paciente no se encuentra en condiciones de referir los antecedentes de su estado, por lo que, si no se puede recabar información alguna, se ha de intervenir de

inmediato para precisar el diagnóstico e instaurar el correspondiente tratamiento.

- Se deben evaluar los síntomas prodrómicos y las exposiciones a personas enfermas (p. ej., con infección por *Mycoplasma*).
- Pueden presentarse fiebre, consciencia alterada, cambios de comportamiento, cefalea, convulsiones y/o signos neurológicos focales.
- En ocasiones, en casos de meningoencefalitis, se aprecian signos y síntomas meníngeos.

Exploración física

- La fiebre y el estado mental alterado son los hallazgos más habituales.
- El meningismo suele estar ausente.
- A veces se aprecian signos neurológicos focales, como afasia y cambios de personalidad, ataxia y parálisis de los pares craneales (tuberculosis y sífilis).
- En ocasiones se registran convulsiones, generalizadas o focales.
- Los trastornos motores pueden ser indicativos de infección por flavivirus, como el VNO o el VEJ, o de un síndrome postinfeccioso, como la EMDA o la corea postestreptocócica.
- Los exantemas y signos de mordeduras de animales/artrópodos proporcionan indicios útiles.

Diagnóstico diferencial

- Los posibles diagnósticos incluyen glioblastoma o meningioma, abscesos cerebrales, meningitis, sarcoidosis, lupus eritematoso sistémico, vasculitis, encefalopatías por consumo de drogas, alcohol u otros agentes tóxicos y delirio.
- En niños con antecedentes de vacunación o infección vírica recientes puede considerase la EMDA.

Pruebas diagnósticas

Diagnóstico por la imagen

- La RM es la técnica radiológica más sensible.
- Si no se dispone de RM o está contraindicada, puede utilizarse la TC (con o sin contraste).
- Los hallazgos incluyen afectación temporal (VHS-1), lesiones de la sustancia blanca (enfermedades desmielinizantes), hemorragias (VVZ), ausencia de realce (virus JC) lesiones periventriculares o masas, como el tuberculoma, o presencia de amebas de vida libre.

Técnicas diagnósticas

- **Todos los pacientes con sospecha de encefalitis han de someterse a una PL, a no ser que esté claramente contraindicada.**
- El hallazgo más habitual es una pleocitosis de leve a moderada con predominio linfocítico. Generalmente, la glucosa es normal y las proteínas están elevadas.
- **La apreciación de un LCR normal en un paciente con antecedentes indicativos de encefalitis por el VHS no debe retrasar el tratamiento ni las pruebas específicas.**
- Pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (p. ej., PCR):
  - **La PCR para el VHS ha de requerirse en todos los pacientes con encefalitis.**
  - La sensibilidad de la PCR para el VHS es del 98 %, mientras que su especificidad es del 96 %, aunque estos valores varían según el laboratorio.
  - Conviene observar que la PCR para el VHS puede ser negativa en los días 1 o 2 de la enfermedad, por lo que, cuando el cuadro clínico y las pruebas de imagen sean indicativos de presencia de VHS, la PCR debe repetirse con posterioridad.[12,13]
  - También se dispone de PCR para enterovirus, adenovirus, virus de la gripe, virus JC, VEB, CMV, VVZ, virus de la rabia, *Ehrlichia, Bartonella* y *Mycoplasma.*
- Anticuerpos:
  - El diagnóstico del VNO se establece en presencia de anticuerpos IgM en el LCR o el suero.[12] Hay reactividad cruzada o con otros flavivirus, como el de la encefalitis de San Luis o el VEJ.
  - En caso de sospecha de rabia, se han de realizar pruebas de anticuerpos en LCR y suero.
- La sospecha de rabia también hace conveniente la obtención de una biopsia cutánea tomada de la nuca. La tinción con anticuerpos fluorescentes en ocasiones revela la presencia del antígeno de la rabia en las fibras de los nervios cutáneos. Asimismo, es posible realizar una prueba de PCR a partir de una muestra de saliva.
- Para la enfermedad de Whipple, se requiere una biopsia de intestino delgado con tinción con ácido peryódico de Schiff (PAS).

TRATAMIENTO

- Para tratar la encefalitis por el VHS, se administra aciclovir en dosis de 10 mg/kg cada 8 h durante 14 a 21 días.
- **El uso de aciclovir ha de instaurarse de manera empírica en todos los pacientes que presenten un cuadro congruente con encefalitis.**
- Para otras etiologías víricas, el tratamiento suele ser sintomático.
- En la actualidad, se halla en fase de estudio clínico un anticuerpo monoclonal humanizado para el VNO.

RESULTADO/PRONÓSTICO

- Si no se trata la enfermedad, la mortalidad de la encefalitis por herpes simple puede alcanzar el 70 %; la morbilidad es elevada (> 28 %), y la mayor parte de los supervivientes presentan algún tipo de secuela, como deterioro cognitivo grave y discapacidad.[12,13]
- La encefalitis por VNO puede ser grave en pacientes > 50 años. Entre los signos neurológicos residuales se cuentan el síndrome similar a la poliomielitis, las cefaleas y la fatiga persistentes y los signos focales que pueden perdurar durante meses.

ABSCESO CEREBRAL

PRINCIPIOS GENERALES

Etiología

El agente etiológico se suele determinar en función de la localización del absceso o del factor predisponente (tabla 10-6). La mayoría de los abscesos son producidos por bacterias; hongos y parásitos son menos habituales como causantes.

Fisiopatología

En el desarrollo de un absceso cerebral hay cuatro fases distintas:[14]

- Cerebritis inicial con inflamación y edema (los primeros días).
- Cerebritis tardía con aumento de tamaño y desarrollo de un centro necrótico.
- Estadio capsular inicial con desarrollo de una cápsula con realce anular (de 1 a 2 semanas.)
- En la fase capsular tardía se desarrollan una cápsula de colágeno bien formada y paredes en torno al absceso (después de unas 2 semanas).

Factores de riesgo

- **Absceso cerebral piógeno**
  - **Origen contiguo. Es el origen más común** e incluye los siguientes procesos: otitis media crónica, mastoiditis, colesteatoma, sinusitis crónica, fístulas/caries/abscesos odontógenos y trombosis del seno cavernoso.[14]
  - **Hematógeno:** diseminación de un agente infeccioso desde una fuente intratorácica o intraperitoneal al cerebro. Comprende endocarditis, malformación arteriovenosa pulmonar (p. ej., en la telangiectasia hemorrágica hereditaria [THH]), defectos del tabique ventricular y conducto arterial persistente.
  - **Por traumatismo:** heridas por arma de fuego, pacientes heridos en combate.
  - **Cirugía cerebral abierta.**

- **Fúngicos.** Los abscesos cerebrales fúngicos se desarrollan en pacientes inmunodeprimidos, como los que reciben trasplantes de médula ósea u órgano sólido, los tratados con corticoesteroides, los diabéticos no controlados con cetoacidosis (mucormicosis) y los infectados por el VIH.
- **Parasitarios.** La toxoplasmosis se registra en los pacientes con infección por el VIH, en tanto que la neurocisticercosis afecta a inmigrantes procedentes de áreas endémicas.

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

Anamnesis

- La presentación es indolora o poco dolorosa, en especial si hay un foco de origen contiguo.
- Dicha presentación varía en función de la localización y de si hay uno o varios abscesos.
- El síntoma más común es la cefalea, seguida de fiebre y deficiencias neurológicas focales.[14,15]
- La fiebre, la hemiparesia y los síntomas de aumento de la presión intracraneal deben elevar el grado de sospecha de absceso cerebral.
- En ocasiones, las convulsiones son el único síntoma de presentación.
- Cuando el absceso se localiza en el lóbulo frontal, es posible que se registren cefalea y estado mental alterado como signos de presentación.
- Se han de investigar los trastornos predisponentes, el estado de inmunodepresión y las intervenciones quirúrgicas y dentales previas.
- Los antecedentes familiares de malformaciones arteriovenosas o THH pueden ser de utilidad.

TABLA 10-6 ABSCESO CEREBRAL: ORIGEN, LOCALIZACIÓN Y PATÓGENOS

Trastorno subyacente	Probable localización del absceso	Probables patógenos
Enfermedad de los senos paranasales	Lóbulo frontal	Estreptococos (en especial del grupo de *S. milleri*), *S. aureus*, especies de *Haemophilus*, especies de *Bacteroides*, especies de *Fusobacterium*
Origen otógeno	Lóbulo temporal, cerebelo	Enterobacteriáceas, especies de *Pseudomonas*, *Streptococcus*, especies de *Bacteroides*, *S. aureus*
Origen odontógeno	Lóbulo frontal	Estreptococos, especies

Origen odontógeno	Lóbulo frontal	Estreptococos, especies de *Actinomyces*, especies de *Bacteroides*, especies de *Fusobacterium*
Infección pulmonar	Cualquier lóbulo, posible afectación de múltiples lóbulos	Especies de *Streptococcus*, *S. aureus* resistente a la meticilina, *Bacteroides*, especies de *Fusobacterium*, enterobacteriáceas, especies de *Actinomyces*
Endocarditis bacteriana	Afectación de múltiples lóbulos, habitualmente abscesos múltiples en áreas vascularizadas	*S. aureus*, *S. viridans*
Traumatismo craneal penetrante	Depende de la localización de la herida	*S. aureus* (sensible y resistente a la meticilina), *Staphylococcus epidermidis*, especies de *Streptococcus*, enterobacteriáceas, especies de *Clostridium*
Posneurocirugía	Depende de la localización de la herida	*S. aureus*, *S. epidermidis*, especies de *Pseudomonas*, enterobacteriáceas
Derivación de derecha a izquierda (cardiopatía cianótica congénita, malformaciones arteriovenosas pulmonares)	Abscesos múltiples, lóbulos múltiples	Especies de *Streptococcus*, de *Staphylococcus*, de *Peptostreptococcus*, de *Haemophilus*
Pacientes inmunodeprimidos (receptores de trasplantes, tratados con fármacos inmunodepresores)	Abscesos múltiples, lóbulos múltiples	Especies de *Aspergillus*, especies de *Nocardia*, especies de *Candida*, *Toxoplasma gondii*, *Listeria monocytogenes*, especies de *Mycobacterium*, especies de *Cryptococcus*, mucormicosis
Infección por el VIH	Abscesos múltiples, cualquier lóbulo	*T. gondii*, especies de *Mycobacterium*, *Cryptococcus neoformans*, especies de *Aspergillus*, especies de *Nocardia*

Adaptado de Kastenbauer S, Pfister HW, Wispelwey B, Scheld WM. Brain abscess. In: Scheld SM, Whitley RJ, Marra C, eds. *Infections of the Central Nervous System*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2004:479-508.

Exploración física

- Cabe la posibilidad de que no haya fiebre.
- Pueden observarse signos y deficiencias neurológicas focales, así como signos de aumento de la presión intracraneal.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial es amplio y comprende tumores cerebrales (primarios o metastásicos), empiema epidural o subdural, hematoma subdural, linfoma del SNC (difícil de diferenciar de la toxoplasmosis), accidente cerebrovascular, trombosis del seno venoso (que se puede presentar con absceso asociado) y sarcoidosis.

Pruebas diagnósticas

Pruebas de laboratorio

- La ausencia de leucocitosis no descarta el absceso cerebral.
- Se deben obtener hemocultivos antes de la administración de antibióticos.

Diagnóstico por la imagen

- Tanto la TC con contraste como la RM con gadolinio se aplican en el diagnóstico. La RM es más sensible.[15]
- Entre los hallazgos de TC se cuentan los siguientes:
  - Cerebritis inicial. Área irregular hipodensa sin realce.
  - Absceso. Lesión hipodensa con realce anular. En torno a la lesión en ocasiones se aprecia edema.
  - Puede identificarse un foco contiguo de infección.
- Los hallazgos de RM incluyen los siguientes:
  - T1: lesión hipodensa con realce anular.
  - T2: área central hiperintensa con cápsula circundante hipointensa y edema hiperintenso alrededor.
  - La imagen ponderada en difusión resulta útil para diferenciar los abscesos de las neoplasias malignas.

Técnicas diagnósticas

- La PL suele estar contraindicada, dado el riesgo de hernia.
- El único modo de obtener un diagnóstico definitivo es examinar el contenido del absceso.[14,15]
- La biopsia estereotáctica mediante aspiración con aguja es el método de elección (con guía por TC) si el absceso es accesible.
- Cuando el absceso se encuentra en una parte profunda del encéfalo, suele ser necesaria la escisión quirúrgica.

- El aspirado ha de remitirse para análisis histopatológico, tinción de Gram, cultivo de aerobios y anaerobios y, si están indicados, cultivos fúngicos y micobacterianos.
- Otras pruebas diagnósticas que contribuyen a determinar el origen del absceso son la ecografía, la ortopantomografía, la radiografía simple de tórax y la angiografía pulmonar con TC.

TRATAMIENTO

Fármacos

- El **tratamiento antibiótico** empírico ha de instaurarse cuando los abscesos son pequeños (< 2,5 cm), cuando no es posible obtener una muestra diagnóstica, mientras se esperan resultados o cuando los estudios no consiguen identificar la etiología.[14,15]
  - El tratamiento empírico debe incluir un antibiótico activo contra anaerobios (p. ej., metronidazol) hasta que se encuentre una etiología específica.

TABLA 10-7 TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO EMPÍRICO RECOMENDADO EN FUNCIÓN DEL PRESUNTO ORIGEN DEL ABSCESO

Origen del absceso	Tratamiento antimicrobiano empírico
Seno paranasal	Metronidazol más cualquier cefalosporina de tercera generación (más vancomicina en caso de sospecha de *S. aureus* resistente a la meticilina)
Infección otógena	Metronidazol más ceftazidima o cefepima
Infección dental	Penicilina más metronidazol
Endocarditis bacteriana	Vancomicina más/menos gentamicina más metronidazol más cefalosporina de tercera generación
Infección pulmonar	Penicilina más metronidazol más trimetoprima-sulfametoxazol (si se sospecha *Nocardia*)
Traumatismo penetrante	Vancomicina más cefalosporina de tercera generación (se puede usar una de cuarta generación si se sospecha de la presencia de *Pseudomonas*)
Postoperatorio	Vancomicina más cefepima o ceftazidima
Desconocido	Vancomicina más metronidazol más cefalosporina de tercera generación

Dosis: vancomicina i.v., 30-45 (mg/kg)/día divididos en 2-3 dosis/día; metronidazol, 500 mg i.v. cada 6-8 h; ceftriaxona, 2 g cada 12 h; cefotaxima, 2 g i.v. cada 4-6 h.

- En este contexto, se establecen recomendaciones en función del presunto origen del absceso (tabla 10-7).
- El tratamiento antibiótico intravenoso ha de ser prolongado (de 6 a 8 semanas) y, si es posible, debe ajustarse a la etiología específica.

- **Corticoesteroides.** Se recomienda la administración de dexametasona, 10 mg cada 6 h, en presencia de edema significativo y efecto de masa que implique riesgo vital.[15]

Tratamiento quirúrgico

- El drenaje, bien por aspiración a través del orificio de trepanación o bien por escisión quirúrgica, ha de practicarse en todos los abscesos > 2,5 cm.[14,15]
- La craneotomía abierta con escisión está indicada cuando el absceso no responde a los antibióticos, en los abscesos fúngicos y cuando está presente un cuerpo extraño.

COMPLICACIONES

Entre las complicaciones cabe citar las convulsiones, la hidrocefalia obstructiva y la rotura intraventricular.

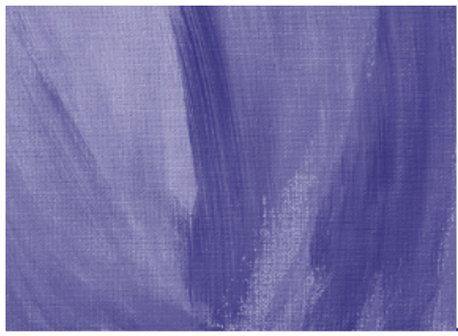
RESULTADO/PRONÓSTICO

- En la época anterior a los antibióticos y a la TC, la tasas de mortalidad era de hasta el 80 %.
- Desde el advenimiento de la TC y del tratamiento combinado, la actual tasa de mortalidad promedio se sitúa en un 13 % en los países desarrollados.[15]
- Las secuelas a largo plazo (20-70 %) comprenden convulsiones y deficiencias focales, tales como afasia, ataxia y parálisis de los pares craneales.
- Puede haber hasta un 25 % de tasa de recidiva.[15]

BIBLIOGRAFÍA

1. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis.* 2004;39:1267-1284.
2. Bravo F, Alvarez P, Gotuzzo E. *Balamuthia mandrillaris* infection of the skin and central nervous system: an emerging disease of concern to many specialties in medicine. *Curr Opin Infect Dis.* 2011;24:112-117.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended adult immunization schedule. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep.* 2011;60:1-4.
4. Gardner P. Prevention of meningococcal disease. *N Engl J Med.* 2006;355:1466-1473.
5. Brouwer MC, McIntyre P, de Gans J, et al. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;9:CD004405.
6. Helbok R, Broessner G, Pfausler B, Schutzhard E. Chronic meningitis. *J Neurol.* 2009;256:168-175.

7. Christie LJ, Loeffler AM, Honarmand S, et al. Diagnostic challenges of central nervous system tuberculosis. *Emerg Infect Dis.* 2008;14:1473-1475.
8. Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, et al. British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. *J Infect.* 2009;59:167-187.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of tuberculosis. American Thoracic Society, CDC and Infectious Diseases Society of America. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep.* 2003;52:1-74.
10. Glaser CA, Gilliam S, Schnurr D, et al. In search of encephalitis etiologies: diagnostic challenges of the California Encephalitis Project, 1998–2000. *Clin Infect Dis.* 2003;36: 731-742.
11. Glaser CA, Honarmand S, Anderson LJ, et al. Beyond viruses: clinical profiles and etiologies associated with encephalitis. *Clin Infect Dis.* 2006;43:1565-1577.
12. Tunkel AR, Glaser CA, Block KC, et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2008;47:303-327.
13. Whitley RJ. Herpes simplex encephalitis: adolescents and adults. *Antiviral Res.* 2006;71:141-148.
14. Mathisen G, Johnson JP. Brain abscess. *Clin Infect Dis.* 1997;25:763-781.
15. Mamelak AN, Mampalam TJ, Obana WG, et al. Improved management of multiple brain abscesses: a combined surgical and medical approach. *Neurosurgery.* 1995;36:76-86.



Infecciones de transmisión sexual

11

Amelia M. Kasper y Hilary Reno

Las infecciones de transmisión sexual (ITS) constituyen una importante causa de morbilidad en todo el mundo, con 19 millones de casos diagnosticados solo en Estados Unidos. El abordaje clínico estándar del paciente expuesto a riesgo de ITS se centra en asociar el cuadro clínico (un síndrome con síntomas típicos acordes con el contexto de la correspondiente anamnesis) a un diagnóstico, procediendo a continuación a elaborar una detallada lista de diagnósticos diferenciales para asegurar que se tienen en cuenta otras posibles infecciones de presentación atípica.

Se ha de establecer un completo resumen de los antecedentes sexuales, que incluya el número y el sexo de las parejas sexuales, la frecuencia de los contactos sexuales, los tipos de actividad sexual, la comprobación de la regularidad en el uso correcto de preservativos y los antecedentes de ITS previas. Es esencial formular las preguntas sobre estas cuestiones de manera directa, sin plantear juicios de valor, aunque en ocasiones puedan resultar incómodas tanto para el entrevistador como para el paciente. Varios estudios han constatado que los profesionales de atención primaria no valoran adecuadamente el riesgo de ITS en sus pacientes.

La exploración física debe centrarse en la minuciosa revisión de la piel, la orofaringe, los genitales externos, los ganglios linfáticos y el ano. En mujeres, se ha de proceder a exploraciones con espéculo y examen bimanual. La prueba de detección del VIH y el asesoramiento previo a la misma están justificados en todos los pacientes que se presentan para someterse a evaluación de una ITS.

El tratamiento inmediato de las parejas sexuales es un elemento clave en el control de las ITS. Los servicios sanitarios locales pueden ofrecer asesoramiento en lo que respecta a información confidencial a los contactos, aunque es responsabilidad del propio paciente el de informar a las parejas sexuales del riesgo de contagio.

Otra opción que en la actualidad está ganando aceptación en Estados Unidos consiste en permitir que los propios pacientes proporcionen medicamentos o recetas a las parejas sexuales, según una pauta conocida como **tratamiento acelerado de las parejas** (EPT, por sus siglas en inglés).[1,2] Esta práctica se ha demostrado particularmente eficaz en el tratamiento de las parejas masculinas de mujeres afectadas de infección por clamidias o gonorrea. En este contexto, los profesionales sanitarios han de conocer las normas legales vigentes en su jurisdicción sobre el EPT, ya que solo está sujeto a legislación en algunos estados. Así pues, es necesario que estén informados de las directrices impartidas en cada estado y de cómo notificar los casos a las autoridades sanitarias. **La sífilis, la gonorrea, la clamidiosis, el chancroide y la infección por el**

VIH/sida son enfermedades de declaración obligatoria, tanto en Estados Unidos como en la mayoría de los países.

ENFERMEDADES CON ÚLCERAS GENITALES DOLOROSAS

- Las ITS que producen úlceras genitales se distinguen en dos categorías en función de que dichas úlceras causen o no dolor.
- Las lesiones originadas por el herpes genital y el chancroide tienden a ser dolorosas, en tanto que las inducidas por la sífilis, el linfogranuloma venéreo (LGV) y el granuloma inguinal tienden a ser indoloras.
- En ocasiones, las úlceras genitales también tienen un origen no infeccioso, como sucede con las producidas por la enfermedad de Behçet, las neoplasias malignas y los traumatismos.

HERPES GENITAL

PRINCIPIOS GENERALES

Epidemiología

- El origen más probable de las úlceras dolorosas es el virus del herpes simple (VHS).
- Tradicionalmente, el VHS tipo 1 (VHS-1) se ha asociado a lesiones orales y el de tipo 2 (VHS-2) se ha correlacionado con lesiones genitales. Sin embargo, **ambos subtipos pueden presentarse con las dos distribuciones.**
- En Estados Unidos, 1 de cada 6 personas de 14-49 años presenta infección por el VHS-2 genital, y se estima que entre el 80 y el 90 % de las personas infectadas por el VHS-2 no saben que lo están.
- La seroprevalencia aumenta con la edad, y son más las mujeres que los hombres afectados.
- El VHS genital es un problema especialmente alarmante porque aumenta el riesgo de infección por el VIH y de transmisión del mismo.

Fisiopatología

- El VHS es un virus ADN de doble cadena que se disemina por contacto directo. La piel o las membranas mucosas con abrasiones son más sensibles al contagio que la piel intacta.
- El VHS-2 se transmite de manera característica por contacto sexual, mientras que el VHS-1 lo hace por vía no sexual, si bien esta pauta no puede considerarse absolutamente cierta. La transmisión, tanto del VHS-1 como del VHS-2, puede producirse perinatalmente.
- **Es posible que la transmisión tenga lugar aun sin lesiones activas,** ya que la dispersión vírica continúa incluso durante los períodos asintomáticos.
- Tras penetrar la piel, el virus es transportado a lo largo de los nervios periféricos hasta los ganglios sensitivos y autónomos. La infección puede extenderse por invasión directa de célula a célula o a través de las vías nerviosas sensitivas. Dado que la replicación afecta a las terminaciones nerviosas, se registra un transporte retrógrado de viriones, lo que favorece la

aparición de la infección en otras localizaciones (p. ej., muslos o nalgas). También es posible la afectación como consecuencia del proceso del sistema nervioso central (SNC).

- **El virus puede permanecer latente en los ganglios indefinidamente,** con recidivas periódicas debidas a la reactivación de dicho virus latente. La latencia y la reactivación del virus no se conocen bien, aunque con frecuencia se producen en un contexto de traumatismo o enfermedad recientes o de estrés emocional.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se establece a partir del síndrome clínico identificado en la anamnesis y la exploración física. **Todas las úlceras genitales atípicas debidas a herpes genital han de ser evaluadas realizando pruebas destinadas a detectar la presencia de sífilis.**

Presentación clínica

- Si se desarrollan síntomas, el período de incubación es de 2-12 días desde la infección.
- Prácticamente todas las lesiones genitales pueden ser de naturaleza herpética, con independencia de sus características clínicas.
- Las lesiones son **pequeñas vesículas dolorosas agrupadas,** aparecen en las regiones genital y perianal, se ulceran con rapidez y forman lesiones superficiales, dolorosas a la palpación.
- Suelen estar presentes durante 2 o 3 semanas y la diseminación vírica disminuye con la formación de costras.
- El primer episodio es generalmente el más grave y, en ocasiones, se asocia a adenopatía inguinal, fiebre, cefalea, mialgias y meningitis aséptica.
- También puede haber cervicitis, proctitis y uretritis.
- Otras manifestaciones menos frecuentes comprenden enfermedad ocular, estomatitis, esofagitis, hepatitis fulminante, disfunción autónoma, encefalitis, mielitis y neuropatía.
- Los síntomas suelen ser menos graves cuando ya están presentes anticuerpos contra el VHS-1 o VHS-2.
- Habitualmente, los episodios de recidiva van precedidos de hormigueo o dolor prodrómico y suelen ser menos graves y de menor duración que los primarios (de 4 a 6 días). Los pacientes que experimentan un episodio primario prolongado presentan una mayor probabilidad de sufrir una recidiva. En general, los pacientes con infección genital por el VHS-1 padecen menos recidivas y una diseminación vírica menos asintomática.
- Los pacientes con patologías causantes de inmunodeficiencia, como la infección por el VIH o el cáncer, o aquellos sometidos a trasplantes de órganos pueden experimentar brotes prolongados o extensos.

Pruebas diagnósticas

- El cultivo vírico es el método de elección para establecer el diagnóstico de infección genital por el VHS, aunque solamente es sensible durante la fase vesicular del brote inicial. La sensibilidad disminuye con rapidez cuando las lesiones cicatrizan. El líquido vesicular obtenido de una lesión descubierta debe ponerse en un medio de cultivo vírico, que se enviará al laboratorio lo antes posible.

- La tinción directa con anticuerpos fluorescentes (DFA) de una lesión raspada o de una vesícula descubierta es otra posible opción, aunque es menos sensible que el cultivo.
- Los anticuerpos contra tipos específicos de VHS aparecen semanas después de la infección. Se dispone de ensayos que resultan útiles en la determinación de la seroprevalencia para los estudios epidemiológicos, así como para el pertinente asesoramiento.
- La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el VHS es más sensible y, en algunos centros, es la prueba de elección, aunque los *kits* comerciales para su realización no están muchas veces disponibles y no ha sido aprobado uno específico para el VHS. En caso de sospecha de infección del SNC, la prueba de elección es la PCR del LCR con cultivo vírico y tipificación.

TRATAMIENTO

- Los pacientes que se presentan con un episodio inicial de infección por el VHS genital han de recibir el pertinente tratamiento. Es importante recordar que **el tratamiento reduce, aunque no elimina, la diseminación del virus.** Los regímenes terapéuticos recomendados aparecen en la tabla 11-1.[3]
- Todos los pacientes deben ser asesorados sobre la importancia de informar a sus parejas sexuales de su infección por el VHS, evitando los contactos sexuales cuando las lesiones estén presentes y utilizando métodos de barrera aunque las lesiones ya hayan remitido, así como sobre el riesgo de transmisión vertical neonatal.

CHANCROIDE

PRINCIPIOS GENERALES

- El chancroide, trastorno altamente infeccioso, es producido por *Haemophilus ducreyi,* un bacilo gramnegativo de difícil cultivo.
- La incidencia referida del chancroide es baja, aunque probablemente la real es bastante más alta, dado que las pruebas para la detección de *H. ducreyi* son de uso poco frecuente y de realización compleja.

TABLA 11-1 TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES POR EL VHS

		Régimen
Primer episodio		• **Aciclovir,** 400 mg p.o. tres veces al día × 7-10 días O 200 mg p.o. cinco veces al día × 7-10 días **O** • **Famciclovir,** 250 mg p.o. tres veces al día × 7-10 días **O** • **Valaciclovir,** 1 g p.o. dos veces al día × 7-10 días
Episodios recidivantes	VIH-positivo	• **Aciclovir,** 400 mg p.o. tres veces al día × 5-10 días **O** • **Famciclovir,** 500 mg p.o. dos veces al día × 5-10 días **O** • **Valaciclovir,** 1 g p.o. **cada día** × 5-10 días
	VIH-negativo	• **Aciclovir,** 400 mg p.o. tres veces al día × 5 días, 800 mg p.o. dos veces al día × 5 días, u 800 mg tres veces al día × 2 días **O** • **Famciclovir,** 125 mg p.o. dos veces al día × 5 días, 1 g p.o. dos veces al día × 1 día, 500 mg p.o. una vez y, a continuación, 250 mg p.o. dos veces al día × 2 días, o 500 mg p.o. × 3 días **O** • **Valaciclovir,** 1 g p.o. dos veces al día × 5-10 días
Tratamiento inmunodepresor (pacientes con > 6 episodios/año)	VIH-positivo	• **Aciclovir,** 400-800 mg p.o. dos o tres veces al día **O** • **Famciclovir,** 500 mg p.o. dos veces al día **O** • **Valaciclovir,** 500 mg p.o. dos veces al día
	VIH-negativo	• **Aciclovir,** 400 mg p.o. dos veces al día **O** • **Famciclovir,** 250 mg p.o. dos veces al día **O** • **Valaciclovir,** 500 mg p.o. cada día[a] **O** 1 g p.o. cada día

VHS, virus del herpes simple.

[a]Puede ser menos eficaz en pacientes con brotes muy frecuentes (> 10/año).

- Determinadas áreas de África y el Caribe registran tal vez incidencias bastante más elevadas, aunque los datos epidemiológicos referidos a estas zonas se encuentren dispersos.
- Al igual que sucede con el VHS, la infección del chancroide **incrementa el riesgo de transmitir y contraer el VIH.**

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

- Debe considerarse el chancroide cuando el paciente se presenta con manifestaciones características, sobre todo si hay antecedentes de viaje a una región endémica (África, Asia y el Caribe).
- La lesión es una **úlcera genital dolorosa no indurada, con una base de color amarillo grisáceo, bordes socavados y un anillo de eritema circundante.** Es posible que se presenten úlceras múltiples.
- A menudo, el proceso se asocia a **linfadenopatía inguinal,** dolorosa a la palpación y que puede supurar.
- Los ganglios linfáticos supurativos suelen ser secundarios a infecciones bacterianas.

Pruebas diagnósticas

- **Todas las úlceras sospechosas de chancroide deben evaluarse para detectar VIH o sífilis.**
  - Debe realizarse una exploración en campo oscuro para la detección de *Treponema pallidum* en los casos en los que haya habido úlceras durante < 7 días.
  - Cuando las úlceras han estado presentes durante > 7 días, realice una prueba de reagina plasmática rápida (RPR).
- El aislamiento del organismo en cultivo requiere medios especiales, de disponibilidad limitada. La sensibilidad es < 80 %, aun cuando el cultivo se realice de manera apropiada.[3]
- La prueba de PCR rara vez se encuentra disponible.

TRATAMIENTO

- **Azitromicina, 1 g p.o. × una dosis, O ceftriaxona, 250 mg i.m. × una dosis,** O ciprofloxacino, 500 mg p.o. dos veces al día × 3 días, O eritromicina base, 500 mg p.o. tres veces al día × 7 días.[3]
- Las lesiones han de ser reexaminadas en 3-7 días, continuando después con controles semanales hasta su cicatrización (en torno a las 2 semanas).
- Se han referido fracasos del tratamiento, más frecuentes en pacientes infectados por el VIH. Los regímenes más prolongados son idóneos para casos de infección por el VIH y para pacientes que no se puedan someter a seguimiento.
- Es posible que las úlceras grandes no cicatricen durante varias semanas, lo que hace que, en última instancia, acabe por quedar una cicatriz permanente.
- En ocasiones, los bubones inguinales requieren aspiración con aguja o incisión y drenaje.
- Las parejas sexuales han de recibir tratamiento si han mantenido relaciones con el paciente en los 10 días anteriores al inicio de los síntomas.

ENFERMEDADES CON ÚLCERAS GENITALES INDOLORAS

En Estados Unidos, la causa más habitual relacionada con ITS de úlceras genitales indoloras es la sífilis. **La presencia de cualquier posible úlcera genital es motivo justificado para proceder a**

realizar pruebas de detección de esta enfermedad.

SÍFILIS

PRINCIPIOS GENERALES

- La sífilis es una enfermedad causada por la espiroqueta *Treponema pallidum.*
- Sigue una evolución compleja, aunque predecible, con sucesivas etapas de manifestaciones clínicas y con períodos de latencia intercalados.
- Los síntomas sistémicos de la sífilis a menudo son inespecíficos, lo que la ha hecho acreedora del apelativo de «la gran imitadora».
- Los treponemas penetran en el cuerpo a través de abrasiones en la piel o las membranas mucosas durante los contactos sexuales.
- En unas horas, el organismo se disemina a través del sistema linfático, alcanzando los ganglios linfáticos locales y el torrente circulatorio.
- El organismo también se disemina verticalmente por transmisión transplacentaria.

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

- En la tabla 11-2 se incluye una descripción más detallada de las etapas de la sífilis.
- El período de incubación que transcurre entre la infección y el chancro primario es de 10 a 90 días (promedio de 21 días).
- Las lesiones primarias en la vagina o el ano son a menudo pasadas por alto.
- El chancro suele durar de 1 a 6 semanas y remite de manera espontánea sin cicatrización, incluso sin tratamiento.
- La sífilis secundaria se desarrolla de 4 a 10 semanas después de la remisión del chancro.
- La sífilis terciaria (latente tardía sintomática) se manifiesta en un plazo que oscila entre 1 y 30 años después de la infección.
- Estas etapas pueden solaparse o presentarse de forma atípica en un contexto de coinfección con el VIH.

Pruebas diagnósticas

- *T. pallidum* no puede cultivarse *in vitro,* por lo que el diagnóstico se basa en **la visualización directa del organismo o las pruebas serológicas.**
- En la **sífilis primaria,** se ha de analizar la presencia de espiroquetas en el chancro mediante **microscopia en campo oscuro o prueba DFA.** Ambas dependen en buena medida de la idoneidad de la toma de muestras y de la destreza del operador.
- Las pruebas serológicas y el tratamiento de una presunta sífilis primaria han de aplicarse siempre que haya una lesión sospechosa.

- Las **pruebas diagnósticas no treponémicas** (p. ej., la RPR o la Venereal Disease Research Laboratory [VDRL]) son **sensibles en pacientes inmunocompetentes, pero resultan inespecíficas.**
  - Pueden generar falsos positivos durante el embarazo, en consumidores de drogas por vía i.v. o en presencia de otras enfermedades, tales como otras infecciones por espiroquetas, tuberculosis y trastornos autoinmunitarios.
  - En la fase más temprana de la infección puede haber resultados falsos negativos.
  - En la enfermedad por el VIH avanzada, cabe la posibilidad de que se registren resultados falsos negativos o aparición retardada de seropositividad, debido a producción tardía de anticuerpos.[3,4]
  - Las concentraciones muy altas de anticuerpos pueden interferir con las pruebas RPR/VDRL y dar lugar a falsos negativos en ellas (efecto prozona). El efecto prozona es más común en pacientes con el VIH.[5]
  - Los títulos tienden a corresponderse con la actividad de la enfermedad.
  - Los pacientes con antecedentes de sífilis tratada en ocasiones presentan títulos bajos de manera indefinida. La cuadruplicación de los títulos es indicativa de reinfección.[3]
- **Un resultado positivo en las pruebas de RPR o VDRL ha de ir seguido de una prueba treponémica específica confirmatoria,** como la prueba de absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes (FTA-ABS), la de aglutinación de partículas de *T. pallidum* (TP-PA) o el enzimoinmunoanálisis (EIA).
- Algunos laboratorios están realizando EIA para cribado inicial. Un EIA positivo ha de ir seguido de RPR con titulación.
- **Todos los pacientes con sífilis han de ser sometidos a pruebas del VIH.**

TABLA 11-2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS, PRUEBAS DIAGNÓSTICAS Y TRATAMIENTO DE LA SÍFILIS

Etapa	Síntomas	Diagnóstico de laboratorio	Tratamiento	Régimen alternativo
Primaria temprana	Úlcera indolora en el sitio del inóculo, linfadenopatía local	DFA (si está disponible) Y pruebas serológicas	**PCN G benzatina** en dosis de 2,4 millones de unidades i.m. × 1	En alérgicos a PCN: **Doxiciclina,** 100 mg p.o. dos veces al día × 14 días **O** **Tetraciclina,** 500 mg p.o. cuatro veces al día × 14 días
Secundaria temprana	Exantema macular o papuloso (palmar/plantar o generalizado), lesiones de las membranas mucosas, síntomas inespecíficos (malestar, fiebre, cefalea, mialgias, artralgias), linfadenopatía generalizada, pérdida de pelo parcheada, condiloma plano, neurosífilis (infrecuente)	Pruebas serológicas no treponémicas (p. ej., RPR) seguidas de pruebas treponémicas específicas para confirmación (p. ej., TP-PA)	Igual	Igual
Latente temprana (< 1 año)	Generalmente asintomática		Igual	Igual
Latente tardía (> 1 año o tiempo desconocido)	Habitualmente asintomática	Pruebas serológicas no treponémicas seguidas de pruebas treponémicas específicas para confirmación VDRL en LCR si el paciente presenta VIH con CD4 bajos, RPR elevada o síntomas neurológicos sin VIH con síntomas de sífilis terciaria, o si hay indicios de enfermedad neurológica/oftálmica	**PCN G benzatina,** 2,4 millones de unidades i.m. × tres dosis a intervalos de 1 semana	En alérgicos a PCN: **Doxiciclina,** 100 mg p.o. dos veces al día × 28 días **O** **Tetraciclina,** 500 mg p.o. cuatro veces al día × 28 días

Terciaria	Afectación cardiovascular (aneurisma aórtico, insuficiencia aórtica, estenosis de *ostium* coronario), enfermedad gomatosa	**PCN G benzatina,** 2,4 millones de unidades i.m. × tres dosis a intervalos de 1 semana Algunos expertos recomiendan tratar la sífilis cardiovascular con **PCN i.v.** (v. Neurosífilis)	En alérgicos a PCN: **Doxiciclina,** 100 mg p.o. dos veces al día × 28 días
Neurosífilis	A menudo asintomática; la afectación puede dividirse en categorías: *Afectación oftalmológica:* temprana o tardía *Temprana:* parálisis de pares craneales, ACV, convulsiones *Tardía:* tabes dorsal (ataxia, dolores fulgurantes, anomalías pupilares, marcha inestable) o paresia general (demencia, cambios de personalidad, temblores, anomalías de los reflejos)	**PCN G cristalina acuosa,** 3-4 millones de unidades cada 4 h × 10-14 días	Si es seguro el cumplimiento: **PCN procaína,** 2,4 millones de unidades i.m. cada día **+ probenecid,** 500 mg p.o. cuatro veces al día × 10-14 días
Embarazo	Los mismos que los de pacientes no gestantes	**La PCN es el único tratamiento recomendado; proceda a desensibilización, si es necesario**	

ACV, accidente cerebrovascular; DFA, tinción directa con anticuerpos fluorescentes; MU, millones de unidades; PCN, penicilina; RPR, reagina plasmática rápida; TP-PA, prueba de aglutinación de partículas de *T. pallidum*.

TRATAMIENTO

- Los regímenes de tratamiento recomendados se enumeran en la tabla 11-2.[3]
- Las parejas deben recibir tratamiento si han mantenido relaciones sexuales con el paciente hasta 3 meses antes de la aparición de los síntomas.
- **La reacción de Jarisch-Herxheimer (consistente en fiebre, cefaleas y mialgia) es frecuente** en las 24 h siguientes al tratamiento y afecta hasta al 90 % de los pacientes tratados con penicilina durante la etapa inicial de la sífilis, y hasta a un 25 % de los que la reciben como tratamiento de estadios posteriores de la enfermedad. Para aliviar los síntomas se usan antipiréticos. En ocasiones, esta reacción induce un parto prematuro. En cualquier caso, no debe suponer un obstáculo para la aplicación puntual del tratamiento apropiado.

LINFOGRANULOMA VENÉREO

PRINCIPIOS GENERALES

- El linfogranuloma venéreo (LGV) es causado por organismos invasivos de *Chlamydia trachomatis* de los serotipos L_1, L_2 y L_3.
- Se han publicado informes de su creciente incidencia en Estados Unidos, en especial en hombres que mantienen relaciones homosexuales.

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

- El LGV se suele diagnosticar clínicamente, debido a la carencia de pruebas específicas de serotipos de uso generalizado.
- Inicialmente, el LGV se manifiesta como una **úlcera o pápula indolora de resolución espontánea en el sitio de inoculación,** que aparece de 3 a 30 días después de la exposición. La úlcera es a menudo pasada por alto y desaparece sin cicatrización.
- La segunda etapa de la enfermedad consiste en el desarrollo de **linfadenopatía inguinal o femoral dolorosa a la palpación.** Los ganglios hipertrofiados suelen ser unilaterales y pueden pasar a ser fluctuantes y con drenaje espontáneo. A veces también se presentan síntomas inespecíficos y uretritis.
- El llamado «signo del surco» puede ser visible cuando el ligamento inguinal forma una depresión entre los ganglios linfáticos inguinales y femorales hipertrofiados. Su presencia es indicativa de LGV, aunque no se observa con frecuencia.
- La exposición por coito anal receptivo en ocasiones causa proctocolitis, que puede evolucionar dando lugar a formación de fístulas y estenosis colorrectales. Entre los síntomas asociados a este proceso cabe citar secreción anal, hemorragia rectal y tenesmo.
- La tercera etapa, que a menudo no se presenta transcurridos varios años desde la exposición, consiste en **agrandamiento granulomatoso hipertrófico y úlceras en los genitales externos.** También se dan casos de elefantiasis de los genitales, por obstrucción linfática.

Pruebas diagnósticas

- Se pueden remitir al laboratorio para cultivo un frotis de una lesión o un aspirado de un bubón, aunque se trata de un recurso poco sensible.
- **La prueba de amplificación de ácidos nucleicos (PAAN) es la técnica de elección** para detectar los serotipos clamidiásicos, si bien no ha sido aprobada en pruebas rectales.
- La genotipificación para la identificación de serotipos no es un procedimiento que se encuentre disponible con facilidad. Si hay síntomas indicativos de proctocolitis por LGV, es necesario remitir un frotis rectal a los organismos sanitarios oficiales pertinentes (en Estados Unidos, los Centers for Disease Control and Prevention [CDC]).

TRATAMIENTO

- **Doxiciclina, 100 mg p.o. dos veces al día durante 3 semanas, O eritromicina base, 500 mg p.o. cuatro veces al día durante 3 semanas.**[3]
- Las mujeres gestantes deben ser tratadas con eritromicina.
- Se ha demostrado que los ciclos prolongados de azitromicina son eficaces, aunque no han sido estudiados en profundidad. Recientemente se comunicó un caso de fracaso de tratamiento con doxiciclina, curado con moxifloxacino.[6]
- Los pacientes han de ser reevaluados para valorar la respuesta al tratamiento.
- Los bubones grandes y fluctuantes se someten a drenaje para acelerar la resolución y prevenir posibles complicaciones.
- Cualquier persona que haya mantenido contactos sexuales con el paciente en los 2 meses anteriores al desarrollo de los síntomas ha de ser examinada y tratada profilácticamente con

azitromicina, 1 g p.o. × una dosis, o con doxiciclina, 100 mg p.o. × 7 días.

GRANULOMA INGUINAL (DONOVANOSIS)

PRINCIPIOS GENERALES

- El granuloma inguinal es causado por el organismo gramnegativo intracelular *Klebsiella granulomatis* (anteriormente *Calymmatobacterium granulomatis*).
- Se trata de un microbio endémico a nivel local en algunas partes del mundo en vías de desarrollo y relativamente infrecuente en Estados Unidos.

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

- La lesión característica es una **úlcera vascular indolora, rojiza y carnosa, que tiende a sangrar cuando es irritada mecánicamente.** En ocasiones se presentan múltiples lesiones. Es característico que no haya linfadenopatía asociada.
- Se cree que el período de incubación oscila entre 1 y 3 semanas.
- En casos poco frecuentes hay infección extragenital.

Pruebas diagnósticas

- *K. granulomatis* no puede cultivarse directamente.
- Los tejidos preparados por aplastamiento o la biopsia pueden mostrar cuerpos de Donovan de tinción bipolar intracitoplásmicos. En el tejido también se ha de evaluar la posible presencia de LGV, chancroide y sífilis.
- La coinfección con otras ITS es frecuente.

TRATAMIENTO

- **Doxiciclina, 100 mg p.o. dos veces al día × 3 semanas,** O azitromicina, 1 g p.o. semanalmente × 3 semanas, O ciprofloxacino, 750 mg p.o. dos veces al día × 3 semanas, O eritromicina base, 500 mg p.o. cuatro veces al día × 3 semanas, O trimetoprima-sulfametoxazol de doble potencia, 1 comprimido p.o. dos veces al día durante 3 semanas.[3]
- A veces son necesarios ciclos de tratamiento más largos, en especial en pacientes inmunodeprimidos, y la incorporación de un aminoglucósido en ocasiones acelera la resolución.

GONORREA, CERVICITIS MUCOPURULENTA Y URETRITIS NO GONOCÓCICA

PRINCIPIOS GENERALES

- La **cervicitis** se presenta con un complejo de síntomas de secreción vaginal mucopurulenta, hemorragia vaginal anómala y/o disuria. La cervicitis mucopurulenta puede deberse a *Chlamydia,* gonorrea, VHS, *Trichomonas vaginalis* y virus del papiloma humano (VPH).
- La **uretritis,** el complejo de síntomas equivalente en el hombre, produce secreción peniana mucopurulenta y disuria. Es inducida por gonorrea o «uretritis no gonocócica» (UNG). La causa más común de UNG es la infección por *Chlamydia,* si bien el cuadro también es inducido por *T. vaginalis, Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis,* VHS y adenovirus.
- Todos los pacientes que se presentan con cervicitis o uretritis deben recibir tratamiento antibiótico apropiado y el pertinente asesoramiento sobre prácticas de sexo seguras. Las parejas sexuales también han de ser sometidas a pruebas y tratadas.

Epidemiología

- **La infección por *Chlamydia* es la ITS de comunicación obligatoria más frecuente en Estados Unidos,** con 1 millón de casos referidos al año.
- **En Estados Unidos, la gonorrea es la segunda ITS bacteriana de comunicación obligatoria más común,** estimándose, no obstante, que solo se refieren la mitad de los casos.
- Los adolescentes y los adultos jóvenes son los que presentan una mayor incidencia de infección por clamidias y gonorrea.

Fisiopatología

- *Neisseria gonorrhoeae* es un diplococo intracelular gramnegativo, visible en neutrófilos en la tinción de Gram.
- *C. trachomatis* es una bacteria intracelular obligada gramnegativa.
- *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae* infectan las células del epitelio cilíndrico en la orofaringe, el cuello uterino, la uretra y el recto.
- Las mujeres adolescentes presentan predisposición a padecer infección por clamidias y gonorrea, debido a la presencia continuada de epitelio cilíndrico en el exocérvix.

Factores de riesgo

Las personas ≤ 25 años, aquellas con antecedentes de contactos sexuales con nuevas o múltiples parejas, las que no utilizan dispositivos protectores de barrera, las que consumen drogas y las que intercambian sexo por drogas o dinero conforman los grupos más expuestos a contraer infección por clamidias o gonorrea.

DIAGNÓSTICO

- **Todas las mujeres sexualmente activas de 25 años o menos han de someterse a cribado de infección por clamidias y gonorrea con periodicidad anual.**
- Las mujeres embarazadas se deben someter a pruebas de detección en la primera visita prenatal y en el tercer trimestre de gestación, siempre que exista cualquier factor de riesgo.

- Las mujeres de más edad con parejas sexuales nuevas o múltiples deben someterse a cribado.
- **En entornos de alta prevalencia, a todos los hombres sexualmente activos se les han de realizar pruebas de presencia de clamidias y gonorrea.**
- También se recomienda el cribado anual para estas infecciones en uretra y recto, así como para gonorrea faríngea, en hombres que tienen relaciones homosexuales.

Presentación clínica

- La infección por clamidias asintomática es frecuente tanto en hombres como en mujeres. Cuando se desarrollan síntomas de uretritis o cervicitis, suelen aparecer de 7 a 21 días después de la exposición.
- La infección por clamidias anorrectal se presenta a veces como proctitis, con irritación o prurito anal, secreción mucopurulenta o tenesmo.
- La conjuntivitis clamidiásica se asocia a hiperemia conjuntival y molestias oculares; en ocasiones se observa secreción mucoide.
- Entre los hombres con gonorrea uretral, el 90 % desarrolla secreción mucopurulenta y disuria de 2 a 14 días después de la exposición.
- Se estima que el 50 % de las mujeres con gonorrea son asintomáticas, si bien pueden desarrollarse síntomas de cervicitis inespecíficos 1 o 2 semanas después de la exposición.
- Es posible que la infección gonocócica anorrectal se presente en forma de proctitis.
- Por su parte, la infección gonocócica faríngea suele ser asintomática, aunque algunos pacientes desarrollan faringitis leve.
- El drenaje ocular purulento puede ser debido a una conjuntivitis gonocócica. La conjuntivitis gonocócica o clamidiásica en adultos es, en general, inducida por autoinoculación.

Pruebas diagnósticas

- En hombres, el drenaje uretral mucopurulento ha de ser evaluado mediante tinción de Gram y análisis de orina.
  - La tinción de Gram de las secreciones muestra ≥ 5 leucocitos por campo de gran aumento (CGA) y, en presencia de gonorrea, diplococos intracelulares gramnegativos.
  - Una exploración microscópica negativa no descarta la infección en hombres asintomáticos.
- A efectos diagnósticos, no se recomienda la tinción de Gram de muestras de secreciones endocervical, anorrectal o faríngea.
- En pacientes con antecedentes de múltiples vías de exposición (p. ej., vaginal, oral y anal), se han de realizar pruebas en todas las localizaciones.
- El análisis de orina puede ser positivo para la esterasa leucocítica o mostrar ≥ 10 leucocitos por CGA. El cultivo de orina ha de ser remitido para evaluar posibles infecciones urinarias típicas.
- El cultivo tiene buena especificidad para clamidias y gonorrea, aunque es menos sensible que otros métodos y supone un considerable consumo de tiempo.
  - En el estudio de la gonorrea, la muestra con la que se realiza el frotis ha de utilizarse para inocular directamente medios de Thayer-Martin, con envío al laboratorio lo antes posible.
  - Los cultivos diagnósticos suelen reservarse para casos en los que dicho diagnóstico no está claro o, en caso de gonorrea, cuando no se conoce la sensibilidad antibiótica.

- El cultivo es el procedimiento legal de referencia para las pruebas realizadas en caso de sospecha de agresión sexual.
- La PAAN se emplea de forma rutinaria para pruebas de orina y secreción vaginal, peniana y ocular. Aunque es más sensible que el cultivo para muestras faríngeas y rectales, no ha sido aprobada para este tipo de análisis y solo está disponible en algunos laboratorios.

TRATAMIENTO

- **Dado el alto grado de coincidencia entre la infección por clamidias y la gonorrea, cuando se sospecha la presencia de cualquiera es recomendable el tratamiento de ambas.**
- Dicho tratamiento dual puede realizarse administrando una **única dosis directamente observada de azitromicina y ceftriaxona.** Esta suele ser la mejor opción, en especial si se prevén posibles problemas de seguimiento.
- Las parejas sexuales de los últimos 60 días han de ser evaluadas y tratadas.
- La reinfección es muy frecuente. Las parejas deben recibir tratamiento, y el paciente debe evitar los contactos sexuales hasta que haya concluido el tratamiento o hasta que hayan transcurrido 7 días desde la administración de la dosis única.
- La prueba de curación solo está indicada en mujeres embarazadas, cuando persisten los síntomas o si existe preocupación por posibles problemas de resistencia o de cumplimiento adecuado del tratamiento. A todos los demás pacientes se les ha de indicar que regresen para someterse a nuevas pruebas 3 o 4 meses más tarde, dadas las altas tasas de reinfección.
- Véase la tabla 11-3 para más detalles.

COMPLICACIONES

- En mujeres, la cervicitis bacteriana puede evolucionar a enfermedad inflamatoria pélvica (EIP; v. apartado «Enfermedad inflamatoria pélvica»).
- La infección de las glándulas de Bartholin o Skene produce en ocasiones abscesos, que requieren drenaje.
- La uretritis clamidiásica deriva a veces en epididimitis, prostatitis o artritis reactiva en hombres.
- La gonorrea puede dar lugar a orquiepididimitis, prostatitis y, a veces, a estenosis uretrales.
- La infección gonocócica diseminada tiene una o dos presentaciones:
  - Tenosinovitis, dermatitis papulopustulosa y artralgia (sin artritis purulenta manifiesta).
  - Artritis purulenta sin afectación cutánea.
  - La artritis gonocócica es la artritis bacteriana más frecuente en adultos jóvenes.
- En los 7 días siguientes al inicio de la menstruación, las mujeres están expuestas a mayor riesgo de desarrollar una infección diseminada.

ENFERMEDAD INFLAMATORIA PÉLVICA

PRINCIPIOS GENERALES

- La enfermedad inflamatoria pélvica (EIP) es una infección de incidencia creciente que causa endometritis, salpingitis, absceso tuboovárico (ATO) y peritonitis pélvica.
- Es una conocida complicación de la infección por clamidias y la gonorrea, aunque otros organismos de la flora vaginal también son causantes de EIP.
- Si no se trata, el 10 % de las pacientes afectadas desarrollan infertilidad. Otras complicaciones son embarazo ectópico y dolor pélvico crónico.

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

Anamnesis

- La gravedad clínica de la EIP oscila dentro de amplios márgenes, pudiendo variar desde la infección asintomática hasta el shock séptico manifiesto.
- En ocasiones, las pacientes presentan síntomas de cervicitis y dispareunia.
- El dolor abdominal inferior o pélvico es indicativo de EIP en pacientes con cervicitis.

TABLA 11-3 DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL ASOCIADAS A URETRITIS O CERVICITIS

Enfermedad	Pruebas diagnósticas	Tratamiento	Tratamiento alternativo	Observaciones
Chlamydia trachomatis	(1) Anamnesis y exploración (2) Análisis de orina y urocultivo (3) PAAN de secreciones endocervicales o uretrales (4) Cultivo si está indicado y no se dispone de PAAN	Azitromicina, 1 g p.o. × una dosis O doxiciclina, 100 mg p.o. dos veces al día × 7 días	Eritromicina base, 500 mg p.o. cada 6 h × 7 días O etilsuccinato de eritromicina, 800 mg p.o. cada 6 h × 7 días U ofloxacino, 300 mg p.o. dos veces al día × 7 días O levofloxacino, 500 mg p.o. cada día × 7 días	Doxiciclina, estolato de eritromicina y FQ han de evitarse durante el embarazo
GC no complicada («purgación»)	(1) Anamnesis y exploración (2) Análisis de orina y urocultivo (3) Tinción de Gram de exudado uretral, si está presente (4) PAAN de secreciones endocervicales o uretrales (5) Cultivo, si está indicado y no se dispone de PAAN	Ceftriaxona, 250 mg i.m. × una dosis O cefixima, 400 mg p.o. × una dosis Más tratamiento concurrente de CT Conjuntivitis gonocócica: ceftriaxona, 1 g i.m. × una dosis	Antecedentes de alergia grave a cefalosporinas: preferible la desensibilización con posterior tratamiento con ceftriaxona O azitromicina, 2 g p.o. × una dosis (se han referido resistencias; solo debe usarse cuando no haya otra posibilidad), O espectinomicina, 2 g i.m. × una dosis (no disponible en Estados Unidos)	Los elevados niveles de resistencia a las FQ circulantes dificultan el uso actual de estos fármacos para tratar cualquier infección por GC en Estados Unidos También es preocupante la creciente resistencia a macrólidos
Infección gonocócica diseminada	(1) Anamnesis y exploración (2) Cultivo y/o PAAN de todas las posibles localizaciones mucosas de infección (3) Hemocultivos (a menudo negativos) (4) Artrocentesis para recuento celular y cultivo en articulaciones sospechosas de artritis séptica	Ceftriaxona, 1 g i.v. o i.m. cada 24 h O cefotaxima, 1 g i.v. cada 8 h × 7 días O ceftizoxima en dosis de 1 g i.v. cada 8 h Más tratamiento concurrente de CT	De 24-48 h después de la mejora clínica, se puede cambiar a cefixima, 400 mg p.o. dos veces al día	Si el diagnóstico no es claro, está justificado un ensayo de tratamiento antibiótico. Si es de IGD, en general mejora con rapidez. Para la meningitis o la endocarditis se requieren dosis más elevadas y prolongadas

***Trichomonas vaginalis* (tricomoniasis)**	*En mujeres:* examen de una preparación en fresco de secreción vaginal; también se dispone de EIA rápido y de sonda de ácidos nucleicos. *En hombres:* el cultivo es la única prueba aprobada	Metronidazol, 2 g p.o. × una dosis, O tinidazol, 2 g p.o. × una dosis	Metronidazol, 500 mg p.o. dos veces al día × 7 días	Advierta a las pacientes embarazadas de los riesgos y ventajas del tratamiento. Algunos profesionales esperan hasta pasada la semana 37 de gestación para aplicar el tratamiento
UNG o CMP	(1) Anamnesis y exploración (2) Prueba para CT y GC (3) En mujeres: pruebas de VB y tricomoniasis	Azitromicina, 1 g p.o. × una dosis O doxiciclina en dosis de 100 mg p.o. dos veces al día × 7 días Tratamiento empírico de GC si la prevalencia local es alta o si el paciente es de alto riesgo		Si la UNG persiste tras el tratamiento inicial: metronidazol, 2 g p.o. × una dosis, O tinidazol, 2 g p.o. × una dosis
EIP	(1) Anamnesis y exploración (2) Prueba para CT y GC (3) Examen de preparación en fresco para detectar leucocitos, células clave de la vaginosis y *Trichomonas*	*Régimen i.v. A:* doxiciclina, 100 mg p.o. o i.v. cada 12 h Y cefotetán, 2 g i.v. cada 12 h O cefoxitina, 2 g i.v. cada 6 h	i.v.: ampicilina-sulbactam, 3 g i.v. cada 6 h MÁS Doxiciclina, 100 mg p.o. o i.v. cada 12 h	Se puede pasar a tratamiento p.o. después de 24 h de mejoría Si no hay mejoría después de 72 h de régimen p.o., se debe reevaluar y pasar a tratamiento i.v.
EIP *(cont.)*	(4) Ecografía transvaginal, laparoscopia o biopsia endometrial, reservadas para casos de difícil diagnóstico	*Régimen i.v. B:* clindamicina, 900 mg i.v. cada 8 h MÁS gentamicina, dosis de carga de 2 mg/kg i.v., con 1,5 mg/kg i.v. cada 8 h para mantenimiento *Régimen p.o. A:* ceftriaxona, 250 mg i.m. × una dosis Y doxiciclina, 100 mg p.o. dos veces al día × 14 días y/o metronidazol, 500 mg p.o. dos veces al día × 14 días *Régimen p.o. B:* cefoxitina, 2 g i.m. × una dosis, con probenecid, 1 g p.o. × una dosis Y doxiciclina, 100 mg p.o. dos veces al día × 14 días y/o metronidazol, 500 mg p.o. dos veces al día × 14 días *Régimen p.o. C:* ceftriaxona, 250 mg i.m. Y doxiciclina, 100 mg p.o. dos veces al día × 14 días y/o metronidazol, 500 mg p.o. dos veces al día × 14 días	p.o.: si no se toleran las cefalosporinas, se ha de considerar el tratamiento con levofloxacino, 500 mg p.o. cada día, U ofloxacino, 400 mg p.o. dos veces al día × 14 días si el riesgo de GC es bajo. Se ha de realizar la prueba de GC antes del tratamiento. Si las PAAN son positivas, se debe tratar la infección por GC como se indica anteriormente. Si el cultivo es positivo, el tratamiento ha de orientarse en función de las diversas sensibilidades	

CMP, cervicitis mucopurulenta; CT, *Chlamydia trachomatis;* EIA, enzimoinmunoanálisis; EIP, enfermedad inflamatoria pélvica; FQ, fluoroquinolonas; GC, *Neisseria gonorrhoeae;* IGD, infección gonocócica diseminada; PAAN, pruebas de amplificación de ácidos nucleicos; UNG, uretritis no gonocócica; VB, vaginosis bacteriana.

Exploración física

- El diagnóstico de EIP es avalado por fiebre > 38,3 °C.[3]
- La cervicitis se identifica en la exploración con espéculo.
- La exploración bimanual suele revelar dolor a la palpación con el movimiento uterino, de los anejos y/o cervical.
- El dolor en el cuadrante superior derecho y la transaminitis son indicativos de perihepatitis o síndrome de Fitz-Hugh-Curtis. La inflamación de la glándula de Glisson y el peritoneo circundante produce dolor intenso.
- Si no hay secreción mucopurulenta y no se detectan leucocitos en el examen de la preparación en fresco, es posible considerar otros diagnósticos (p. ej., apendicitis y embarazo ectópico).

Pruebas diagnósticas

- Las mujeres con EIP han de someterse a pruebas de detección de clamidias, gonorrea y VIH.
- El diagnóstico de EIP es avalado por valores elevados de velocidad de sedimentación globular y/o proteína C reactiva (CRP), por infección documentada por *C. trachomatis* y/o *N. gonorrhoeae* y por fiebre > 38,3 °C.[3]
- Los estudios de carácter más invasivo, como la ecografía transvaginal, la RM, la laparoscopia o la biopsia endometrial, resultan más específicos en el diagnóstico de la EIP.

TRATAMIENTO

- Los regímenes antibióticos se presentan en la tabla 11-3.[3]
- Las pacientes con enfermedad aguda o que presentan síntomas de abdomen agudo, las embarazadas, las que no toleran los antibióticos en régimen ambulatorio o responden mal a ellos y aquellas que padecen ATO han de ser hospitalizadas.
- En mujeres con EIP leve o moderada, la hospitalización no es, en general, necesaria, y los antibióticos p.o. suelen ser eficaces como tratamiento.
- Si se observa mejora con la administración de antibióticos i.v., se debe mantener un seguimiento de 24 h antes de pasar a los antibióticos p.o.
- En los casos en los que no se aprecia mejora en un plazo de 72 h, puede ser necesaria una laparoscopia diagnóstica para realizar una evaluación más en profundidad. Cuando tampoco ha habido mejora en 72 h mientras se administraba un régimen p.o. ambulatorio, se ha de proceder a reevaluación de la paciente, considerando su hospitalización y su tratamiento con antibióticos parenterales.

VULVOVAGINITIS Y VAGINOSIS

PRINCIPIOS GENERALES

- Entre los síntomas de la infección vulvar y vaginal se cuentan secreción vaginal anómala o con olor y prurito e irritación vulvares.
- La tricomoniasis, la vaginosis bacteriana (VB) y la candidiasis son posibles desencadenantes de esos síntomas.
- La VB se debe a cambios en la flora genital normal (sobre todo de *Lactobacillus*) con inclusión de anaerobios, *Gardnerella vaginalis* y especies de *Mycoplasma.*
- La candidiasis no se suele transmitir por vía sexual. Las pacientes inmunodeprimidas están expuestas a mayor riesgo de candidiasis vulvovaginal recidivante o grave, y en ellas es a veces apropiado un ciclo de tratamiento más prolongado de lo normal.
- **La tricomoniasis se transmite por vía sexual. Los hombres se mantienen casi siempre asintomáticos, aunque a veces padecen uretritis leve.**

DIAGNÓSTICO

- La tricomoniasis puede causar eritema cervical y vaginal difuso (cuello uterino «con aspecto de fresa») y secreción espumosa y maloliente, con pH ≥ 4,5.
  - El examen de preparaciones en fresco a menudo muestra *Trichomonas* móviles.
  - El cultivo está disponible en algunas localizaciones.
  - En la actualidad se dispone de EIA y pruebas de ácidos nucleicos de diagnóstico inmediato, más sensibles que el examen microscópico.
- El examen de la preparación en fresco está indicado para pacientes con sospecha de VB, que muestran células clave de la vaginosis (es decir, células epiteliales vaginales con aspecto moteado debido a los cocobacilos adheridos a ellas). Una secreción vaginal blanca homogénea con pH ≥ 4,5 y con prueba de olor positiva es indicativa de VB.
- La candidiasis vulvovaginal es diagnosticada por la presencia de una secreción vaginal caseosa espesa característica, con intensa inflamación vulvar y que muestra elementos fúngicos en el 10 % de las preparaciones con KOH.

TRATAMIENTO

- Véase la tabla 11-3 para consultar los regímenes terapéuticos de la tricomoniasis.[3] Indique a las pacientes que se abstengan de mantener relaciones sexuales hasta que todas las parejas hayan sido tratadas. La reinfección es muy frecuente.
- La VB se trata con metronidazol, 500 mg p.o. dos veces al día × 7 días, O gel de metronidazol al 0,75 %, 5 g (1 aplicador) intravaginalmente a la hora de acostarse × 5 días, O crema de clindamicina al 2 %, 5 g (1 aplicador) intravaginalmente a la hora de acostarse × 7 días.
  - La VB se asocia a desenlace adverso del embarazo. Las embarazadas han de ser sometidas a pruebas y tratadas.
  - La crema de clindamicina se asocia, asimismo, a desenlaces adversos en la segunda mitad de la gestación, por lo que su uso debe evitarse en tal situación.
  - Las parejas sexuales no necesitan tratamiento.
- La candidiasis vulvovaginal se trata con cremas y supositorios de azol dispensados sin receta o con fluconazol, 150 mg p.o. × una dosis.

CONDILOMA ACUMINADO

PRINCIPIOS GENERALES

- El condiloma acuminado es producido por el virus del papiloma humano (VPH), del que existen numerosos subtipos. Los **tipos 6 y 11** se relacionan con condiloma acuminado, en tanto que los tipos 16, 18, 31, 33 y 35 se asocian con neoplasias cervicales o anorrectales.
- La infección por el VPH genital es muy frecuente, con una evolución estimada de 6,2 millones de nuevos casos al año en Estados Unidos. Se cree que el 50 % de los adultos sexualmente activos adquieren una infección por el VPH genital a lo largo de su vida.
- **La mayoría de los casos son asintomáticos.**
- **La diseminación vírica se produce durante los períodos sintomáticos y también entre ellos.** Se cree que el período de incubación es de semanas o meses.

- **Los adultos jóvenes deben ser vacunados contra el VPH,** con el fin de quedar protegidos contra ciertos subtipos de VPH de alto riesgo.

DIAGNÓSTICO

- El aspecto de las lesiones es notablemente variable. En general se trata de pápulas verrugosas de aproximadamente 1 cm de diámetro, que pueden remitir de manera espontánea y recidivar.
- **La inspección visual suele ser suficiente para establecer el diagnóstico.** La biopsia solo está indicada cuando dicho diagnóstico es incierto, si el paciente está inmunodeprimido o si las lesiones no responden al tratamiento, presentan un aspecto inusual (pigmentado, fijo o indurado) o si en ellas se aprecian úlcera o hemorragia persistentes.

TRATAMIENTO

- El tratamiento se dirige a la eliminación de las verrugas visibles y la consecución de un intervalo libre de verrugas lo más largo posible.
- Las opciones terapéuticas son las siguientes:[3]
  - Podofilox al 0,5 % en solución o gel. El paciente debe recibir instrucciones para aplicarlo dos veces al día durante 3 días, seguido de 4 días sin tratamiento. Este ciclo puede repetirse hasta cuatro veces para tratar las verrugas visibles. La superficie total tratada no debe superar los 10 cm^2.
  - Imiquimod al 5 %en crema. Los pacientes aplican la crema sobre las verrugas a la hora de acostarse, tres veces por semana durante hasta 16 semanas; de 6 a 10 h después de la aplicación, la zona afectada debe lavarse con agua y jabón.
  - Crioterapia: el tratamiento puede repetirse cada 1 o 2 semanas.
  - Resina de podofilina al 10-20 %, aplicando semanalmente una pequeña cantidad, según sea necesario. La aplicación ha de limitarse a < 0,5 ml de resina por tratamiento, y el área cubierta debe lavarse con agua y jabón de 1 a 4 h después de la aplicación.
  - Ácido tricloroacético (TCA), aplicando semanalmente una pequeña cantidad según sea necesario.
  - Extirpación quirúrgica.
  - El podofilox, el imiquimod y la podofilina son citotóxicos, por lo que no deben ser administrados durante el embarazo.

MOLUSCO CONTAGIOSO

PRINCIPIOS GENERALES

- El molusco contagioso es una infección cutánea superficial causada por un poxvirus, el virus del molusco contagioso (VMC).
- El período de incubación oscila entre 2 semanas y 6 meses. La transmisión se produce por contacto directo con la piel o por fómites, y puede tener lugar por contacto sexual, prendas de vestir o toallas compartidas, o bien en deportes de contacto.

- Los pacientes con dermatitis atópica están expuestos a un riesgo particularmente elevado de autoinoculación e infección resistente al tratamiento.

DIAGNÓSTICO

- El diagnóstico se establece a partir del aspecto de las lesiones, que suelen ser de 2 a 5 mm de diámetro, **céreas, indoloras y umbilicadas.** El núcleo central de la lesión contiene partículas víricas infecciosas.
- Los pacientes con inmunodepresión pueden desarrollar un molusco gigante (≥ 15 mm). A veces es necesaria la biopsia, para descartar infecciones fúngicas o neoplasia maligna.

TRATAMIENTO

- La mayor parte de los casos se resuelven de manera espontánea en un plazo de entre 6 y 12 meses. Las lesiones persisten a veces durante años en pacientes inmunodeprimidos. Las lesiones rara vez cicatrizan, aunque en ocasiones experimentan infección secundaria.
- No hay un tratamiento que se haya demostrado más eficaz que los demás contra el VMC.
  - En adultos, las lesiones pueden tratarse por **raspado o crioterapia en la consulta, con aplicación subsiguiente de imiquimod tópico por parte del paciente.**
  - Inicialmente, el imiquimod se aplica tres veces por semana y, si no hay irritación, el número de aplicaciones puede aumentarse hasta una al día.
  - Otras opciones terapéuticas son el ácido salicílico, el TCA, el KOH, la cantaridina, la electrocauterización y el tratamiento fotodinámico.
- Es necesario advertir a los pacientes de que mantengan las lesiones cubiertas el mayor tiempo posible y que eviten el afeitado de las áreas afectadas.
- El molusco gigante es muy resistente al tratamiento, por lo que conviene abordar las lesiones antes de que confluyan en formaciones gigantes.
- En pacientes con infección por el VIH, las lesiones suelen mejorar con tratamiento antirretrovírico.

ECTOPARÁSITOS

PRINCIPIOS GENERALES

- La pediculosis del pubis (piojos del pubis) está por *Phthirus pubis.* La infestación produce picor intenso e inflamación. Los piojos y las liendres pueden ser visibles.
- La infestación por *Sarcoptes scabiei* (sarna) presenta a menudo una asociación sexual en adultos.
- Para más información, véase el capítulo 16.

DIAGNÓSTICO

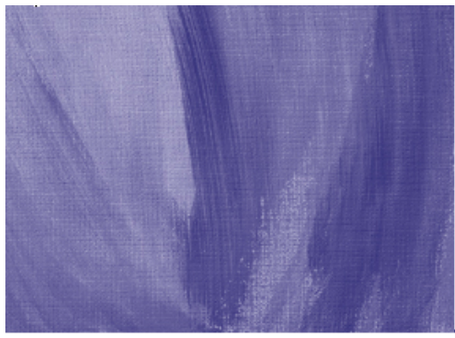
El diagnóstico se establece por visualización directa de piojos o liendres.

TRATAMIENTO

- El tratamiento de *P. pubis* consiste en permetrina al 1 % en crema, aplicada durante 10 min, O piretrinas más butóxido de piperonilo, aplicados durante 10 min, O malatión al 0,5 % en loción, aplicado durante 8-12 h, O ivermectina, 250 µg/kg p.o. una vez, repitiendo la dosis a las 2 semanas.
- La opción terapéutica debe modificarse si el primer tratamiento fracasa.
- Las sábanas, toallas y prendas de vestir se han de lavar a máquina en agua caliente, secándolas en máquina secadora con calor.
- El tratamiento de la sarna consiste en permetrina al 5 % en crema, aplicada desde el cuello hacia abajo y aclarada con agua a las 8-14 h, O ivermectina, 200 µg/kg p.o. una vez, repitiendo la dosis a las 2 semanas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shiely F, Hayes K, Thomas KK, et al. Expedited partner therapy: a robust intervention. *Sex Transm Dis.* 2010;37:602-607.
2. Golden MR, Whittington WL, Handsfield HH, et al. Effect of expedited treatment of sex partners on recurrent or persistent gonorrhea or chlamydial infection. *N Engl J Med.* 2005;352:676-685.
3. Workowski KA, Berman S; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep.* 2010;59(RR-12): 1-110.
4. Kingston AA, Vujevich J, Shapiro M, et al. Seronegative secondary syphilis in 2 patients coinfected with human immunodeficiency virus. *Arch Dermatol.* 2005;141:431-433.
5. Jurado RL, Campbell J, Martin PD. Prozone phenomenon in secondary syphilis. Has its time arrived? *Arch Intern Med.* 1993;153:2496-2498.
6. Méchaï F, de Barbeyrac B, Aoun O, et al. Doxycycline failure in lymphogranuloma venereum. *Sex Transm Infect.* 2010;86:278-278.



Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

12

Toshibumi Taniguchi y Diana Nurutdinova

PRINCIPIOS GENERALES

- Los primeros casos descritos del síndrome de inmunodeficiencia adquirida humana (sida) se publicaron a principios de la década de los ochenta y el virus responsable del sida se descubrió en 1983.
- El diagnóstico del VIH ya no es «mortal», dado que se ha transformado en una enfermedad crónica susceptible de un tratamiento multidisciplinario. La mejora de los conocimientos sobre la patogenia del VIH y el uso generalizado de tratamientos antirretrovíricos combinados (TARc) eficaces permitieron reducir de forma espectacular la morbilidad y la mortalidad.

Definición

La característica propia de este virus es su preferencia por las células que expresan el receptor CD4 (principalmente linfocitos T), lo que se traduce en una depleción de los linfocitos y alteración de la respuesta inmunitaria celular.

Clasificación

- La clasificación de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) se emplea de forma generalizada para estudios de vigilancia en salud pública. Dicha clasificación utiliza unos trastornos clínicos (tabla 12-1) y recuentos de CD4+ para agrupar a los pacientes.
- Se pueden encontrar más detalles en http://www.cdc.gov/hiv/resources/guidelines/ (último acceso: 7 de mayo de 2012).

Epidemiología

- El VIH afecta a más de 33 millones de personas en todo el planeta, y la máxima carga de enfermedad se encuentra en el África subsahariana.
- En Estados Unidos más de un millón de personas viven con el VIH.
- Los hombres homosexuales representan más de la mitad de todas las primoinfecciones por el VIH en Estados Unidos cada año y son el único grupo de riesgo en el que las primoinfecciones siguen aumentando.
- Los afroamericanos muestran una afectación por el VIH desproporcionada, representan casi la mitad de todos los enfermos con el VIH y de las primoinfecciones cada año.

Etiología

- EL VIH es un lentivirus, parte de la familia de los retrovirus.
- Parece probable que el VIH proceda del virus de la inmunodeficiencia del simio.
- En las distintas regiones del mundo predominan tipos diferentes del VIH-1.
  - Las infecciones por el VIH-1 en Estados Unidos se deben fundamentalmente al subtipo B.
  - El VIH-2 es el más parecido al VIH-1, pero se caracteriza por una progresión al sida mucho más lenta. Predomina en África occidental y es bastante infrecuente en Estados Unidos.

Fisiopatología

- Comprender el ciclo vital y la estructura del VIH desempeña un papel fundamental para entender el mecanismo de acción de los antirretrovíricos.

TABLA 12-1	TRASTORNOS QUE DEFINEN EL SIDA (ADULTOS Y ADOLESCENTES ≥ 13 AÑOS)

Cáncer de cuello uterino infiltrante

Candidiasis bronquial, traqueal o pulmonar

Candidiasis esofágica

Coccidioidomicosis diseminada o extrapulmonar

Complejo *Mycobacterium avium* o *Mycobacterium kansasii* diseminado o extrapulmonar

Criptococosis extrapulmonar

Criptosporidiosis intestinal crónica (> 1 mes de duración)

Encefalopatía relacionada con el VIH

Enfermedad por citomegalovirus (en lugares distintos del hígado, bazo o ganglios)

Herpes simple: úlceras crónicas (> 1 mes de duración) o bronquitis, neumonitis o esofagitis

Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar

Isosporiasis intestinal crónica (> 1 mes de duración)

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Linfoma de Burkitt (o equivalente)

Linfoma inmunoblástico (o equivalente)

Linfoma primario encefálico

Micobacterias, otras especies o especies no identificadas diseminadas o extrapulmonares

Mycobacterium tuberculosis de cualquier localización, pulmonar, diseminada o extrapulmonar

Neumonía por *Pneumocystis jiroveci*

Neumonía de repetición

Retinitis por citomegalovirus (con pérdida de visión)

Sarcoma de Kaposi

Septicemia por *Salmonella* repetida

Síndrome de caquexia atribuible al VIH

Toxoplasmosis cerebral

- Durante las primeras fases de la infección, se produce una replicación masiva del virus en el tejido linfático del intestino, asociado a la producción de citocinas. Posteriormente, la activación crónica del sistema inmunitario condiciona la evolución de la enfermedad. Se genera una respuesta específica de linfocitos T como consecuencia de la infección de forma temprana, aunque los anticuerpos no consiguen neutralizar el virus de una forma eficaz.
- Se establecen reservorios permanentes del virus que contienen ADN provírico en linfocitos T latentes o macrófagos, lo que imposibilita casi por completo la erradicación de la infección.
- La envoltura del VIH está constituida por una bicapa lipídica con un complejo gp120/gp41 en su interior. La cápside vírica está constituida por p24; el núcleo contiene dos cadenas de ARN únicas asociadas a proteínas estructurales y rodeadas por la matriz de p17.
- El primer paso en el ciclo de replicación del VIH es la unión de la proteína de la superficie gp120 vírica a las células que expresan el receptor CD4 (linfocitos T, macrófagos y microgliocitos).
- Para que el virus pueda entrar, es necesaria la unión de un correceptor. El VIH se puede unir a dos receptores de quimiocinas: CCR5 o CXCR4. Las cepas del VIH pueden mostrar tropismo por cualquiera de estos correceptores o tener un tropismo dual. Tras la unión al correceptor de tipo quimiocina, gp120/gp41 experimenta un cambio de forma y adopta una estructura en horquilla que facilita la fusión entre la membrana celular y el virión.
  - **Inhibidor de la fusión.** La enfuvirtida (T-20) se une a gp41 e impide la fusión del virión con la célula.
  - **Inhibidor del receptor de quimiocinas.** El maraviroc (MVC) bloquea el receptor de CCR5. No se dispone en clínica de ningún antagonista para el receptor CXCR4.
- Una vez está dentro del citoplasma, el virión sufre una transcripción inversa. El ARN vírico se convierte en ADN de doble hélice, que posteriormente se transporta hacia el núcleo.
  - **Los inhibidores de la transcriptasa inversa de tipo nucleósido** (ITIN) son análogos estructurales de los nucleósidos o nucleótidos normales, que tienen como diana la transcriptasa inversa y terminan la síntesis del ADN del VIH.
  - **Los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos** (ITINN) se ligan a la transcriptasa inversa y bloquean la polimerización del ADN vírico.
- Tras entrar en el núcleo, el ADN de doble hélice se integra en el ADN cromosómico del huésped, en un proceso mediado por la VIH integrasa. Este proceso se denomina transferencia de la hélice de ADN.
  - **Inhibidores de la transferencia de la hélice integrasa** (ITHI). El raltegravir (RAL) se liga a la VIH integrasa y evita la transferencia de la hélice de ADN.
- Conforme se produce ARN vírico, se va empaquetando en un nuevo virión con proteínas estructurales y enzimas, y posteriormente se libera por gemación hacia el

medio extracelular. Es necesario que la VIH proteasa acorte las proteínas estructurales.

- **Inhibidores de la proteasa** (IP). Se unen a la VIH proteasa, evitando el empaquetamiento del virión. La mayor parte de los IP deben combinarse con dosis bajas de ritonavir (RTV) para aumentar las concentraciones sanguíneas.

Factores de riesgo

- La transmisión del VIH se produce a través de la sangre, el semen, el líquido vaginal o la leche materna, que pueden contener partículas del virus libres o unidas a células.
- La transmisión tiene lugar durante una relación sexual sin protección, por contacto con sangre contaminada (compartir jeringas u otros dispositivos empleados para el consumo de drogas de abuso o durante una exposición profesional) y perinatalmente de la madre al hijo.
- Las relaciones sexuales receptivas por vía anal sin protección se asocian al máximo riesgo de transmisión del VIH.
- La presencia de úlceras genitales también aumenta el riesgo de transmisión.

Prevención

- Las estrategias de prevención se basan en cada uno de los modos de transmisión específicos.
- **La profilaxis previa a la exposición** es una estrategia para prevenir el VIH mediante la administración de fármacos antirretrovíricos **antes de una posible exposición al virus.**
  - La utilización de antirretrovíricos antes de una exposición potencial con alto riesgo al VIH se está estudiando.
  - La administración de microbicidas o preparados antirretrovíricos tópicos para prevenir la transmisión del VIH se encuentra en fase de ensayo clínico.
- **El tratamiento como prevención** (realizar pruebas y tratamiento de forma universal) es un concepto emergente que se basa en la hipótesis de que una mejor identificación de los pacientes con el VIH seguida de un comienzo rápido del TARc, independientemente del recuento de CD4 y del estadio de la enfermedad, podría reducir la transmisión y la frecuencia de infección por el VIH a nivel poblacional.
- **La profilaxis tras la exposición** se puede dividir en dos categorías: exposición profesional y no profesional.
  - **Exposición profesional**
    - Analice la fuente, el volumen de líquido, el tipo y el momento de la exposición. Es preciso realizar determinación del VIH y del virus de la hepatitis B (VHB) y C (VHC).
    - Pruebas en la persona expuesta: basal, 6 semanas, 12 semanas y 6 meses.
    - Ofrezca antirretrovíricos durante 28 días en aquellas exposiciones con alto riesgo de transmisión. La tabla 12-2 resume las recomendaciones según el tipo de

exposición. Sin embargo, al disponer de antirretrovíricos mejor tolerados, en general se emplean regímenes de tres fármacos (tabla 12-3).

- **Exposición no profesional**
  - Se ofrece profilaxis postexposición no profesional (PPEn) en **exposiciones de alto riesgo (sexuales o por compartir jeringas) con una fuente con infección por el VIH conocida que consultan en 72 h.** En el caso de la PPEn se administra el régimen con tres antirretrovíricos durante 28 días.
  - La PPEn tras una exposición de alto riesgo con una fuente cuya situación VIH se ignora debería ser individualizada.
  - No se recomienda la PPEn si la persona expuesta consulta pasadas 72 h.

DIAGNÓSTICO

- **Pruebas de detección selectiva del VIH**
  - **Los CDC recomiendan la detección selectiva habitual del VIH en todos los adolescentes y adultos (entre 13 y 64 años) que acuden a centros sanitarios como parte de la asistencia sanitaria habitual.** No es preciso un consentimiento informado, aunque se debería informar al paciente de que se le va a realizar la determinación del VIH. Se debería aportar información sobre estas pruebas.
  - **Se recomienda la detección selectiva del VIH en todas las embarazadas, con inclusión/exclusión voluntaria.** En los casos negativos en la determinación inicial, se debería repetir la determinación en el tercer trimestre.
  - La detección de la infección por el VIH se puede realizar mediante un enzimoinmunoanálisis de adsorción (ELISA) convencional o con una prueba rápida, que detecta el VIH-1 y VIH-2.
  - Las pruebas más recientes que combinan antígeno (p24) y anticuerpo muestran una sensibilidad y una especificidad más elevadas.
  - Las pruebas de determinación del VIH rápidas se emplean en situaciones en las que es ventajoso tener un resultado rápido (p. ej., urgencias, parto).
  - **Los resultados de la determinación mediante ELISA pueden tener falsos negativos durante el intervalo entre la infección por el VIH y la detección del anticuerpo** (período de ventana serológica). Este período de ventana dura 2-8 semanas según la prueba empleada.
  - Tras un resultado positivo en cualquier prueba de detección selectiva, se debería realizar una prueba de confirmación.

TABLA 12-2 RECOMENDACIONES DE LOS CDC PARA LA PROFILAXIS DEL VIH TRAS LA EXPOSICIÓN PROFESIONAL

Tipo de exposición	Estado de la infección en la fuente		
	VIH positivo de clase 1[a]	VIH positivo de clase 2[b]	Fuente con situación del VIH desconocida
Percutánea			
Menos grave[c]	PPE básica de dos fármacos recomendada	PPE ampliada a tres fármacos recomendada	En general, no está indicada la PPE; se puede valorar una PPE básica de dos fármacos[d] si es probable la exposición al VIH
Más grave[e]	PPE ampliada a tres fármacos recomendada	PPE ampliada a tres fármacos recomendada	En general, no está indicada la PPE; se puede valorar una PPE básica con dos fármacos[d] si es probable la exposición al VIH
Mucosa o piel no intacta			
Pequeño volumen[f]	Plantéese PPE básica con dos fármacos	PPE básica de dos fármacos recomendada	En general, no está indicada la PPE
Gran volumen[g]	PPE básica de dos fármacos recomendada	PPE ampliada a tres fármacos recomendada	En general, no está indicada la PPE; se puede valorar una PPE básica de dos fármacos[d] si es probable la exposición al VIH

PPE, profilaxis postexposición.

[a]VIH positivo de clase 1: infección VIH asintomática o con una baja carga vírica conocida (p. ej., < 1500 copias de ARN/ml).

[b]VIH positivo de clase 2: infección VIH sintomática, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, seroconversión aguda o elevada carga vírica conocida.

[c]Aguja sólida o lesión superficial.

[d]La expresión «plantéese PPE» indica que la PPE es opcional; la decisión de administrar este tratamiento se debería basar en una conversación entre la persona expuesta y el médico responsable en la que se analicen los beneficios y riesgos del mismo.

[e]Aguja hueca de gran calibre, punción profunda, sangre visible en el dispositivo o aguja empleada en la arteria o vena de un paciente.

[f]Unas gotas.

[g]Una salpicadura importante con sangre.

- **Pruebas de confirmación**
  - La inmunotransferencia Western para el VIH (o la inmunofluorescencia indirecta) se emplea para confirmar una prueba de detección selectiva del VIH. La inmunotransferencia Western se considera positiva cuando aparecen dos de las siguientes bandas: p24, gp41 y gp160/120. Cuando no se identifica ninguna banda, el resultado se considera negativo. Los resultados indeterminados son aquellos que tienen cualquier otra de las bandas que no se incluyen como resultado positivo.
  - Cuando los resultados de la inmunotransferencia Western para el VIH son indeterminados, se debería realizar una prueba de seguimiento a las 4 semanas de la inicial. **El resultado de la inmunotransferencia Western puede ser falsamente negativo en pacientes que están dentro del período de ventana serológico.** En este caso, se debería plantear la prueba de determinación del ARN del VIH.
  - La infección por el VIH-2 se confirma mediante una inmunotransferencia Western para este virus en los pacientes con alta sospecha de infección por el VIH-2 que tengan resultados negativos o indeterminados en la inmunotransferencia Western para el VIH-1 y una determinación de ARN del VIH-1 negativa.

TABLA 12-3 TRATAMIENTO ANTIRRETROVÍRICO PARA LA PROFILAXIS POSTEXPOSICIÓN

Exposiciones profesionales

- Régimen básico con dos fármacos: (ZDV o TDF) más (3TC o FTC)
- Régimen de tres fármacos ampliado: régimen de dos fármacos básico más LPV/r. El tercer fármaco podría ser también ATV/r
- Si se sabe que la fuente es resistente a fármacos, ajuste el régimen en consecuencia

Exposiciones no profesionales

- (ZDV o TDF) más (3TC o FTC) más EFV **0**
- (ZDV o TDF) más (3TC o FTC) más LPV/r
  - ATV/r también puede ser el tercer fármaco
  - Se recomienda el uso de **IP** en lugar de ITINN por la elevada prevalencia de transmisión del VIH resistente a los ITINN

/r, reforzado; ATV, atazanavir; EFV, efavirenz; FTC, emtricitabina; LPV, lopinavir; IP, inhibidores de la proteasa; ITINN, inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos; 3TC, lamivudina; TDF, tenofovir; ZDV, zidovudina.

Presentación clínica

- **Infección aguda por el VIH**

- Los síntomas de la infección aguda por el VIH recuerdan a una mononucleosis infecciosa con fiebre, faringitis, adenopatías, exantema, mialgias o artralgias, cefaleas y fatiga. Pueden aparecer también úlceras orales y síntomas digestivos (diarrea, odinofagia, anorexia, dolor abdominal y vómitos).
- La gravedad de la enfermedad puede influir sobre el pronóstico a largo plazo, porque predice la progresión de la enfermedad.
- El tiempo que transcurre entre la exposición y las manifestaciones clínicas del VIH agudo oscila típicamente entre 2 y 4 semanas y dura unas 3 semanas.
- La depleción masiva de linfocitos CD4 y el incremento rápido del ARN del VIH se consideran una respuesta inicial frente a la infección. Al evolucionar la inmunidad específica frente al VIH (principalmente mediada por linfocitos T citotóxicos CD8+), las concentraciones de ARN del VIH se reducen 2-3 log y los síntomas del síndrome retrovírico agudo se resuelven. El recuento de CD4 rebota, aunque sigue siendo inferior al basal. Sigue debatiéndose si se debe comenzar el tratamiento frente al VIH en este momento.

- **Infección crónica por el VIH**
  - El tiempo transcurrido desde la infección inicial hasta la enfermedad clínica es variable.
  - Durante la fase asintomática crónica de la infección por el VIH, la replicación activa del virus será progresiva y continuada. Los pacientes con unas elevadas concentraciones de ARN del VIH pueden progresar con mayor rapidez a una enfermedad sintomática en comparación con los pacientes que tienen unas concentraciones de ARN del VIH bajas.
  - En esta fase, los pacientes muestran inflamación crónica, que se traduce en un aumento de distintos marcadores inflamatorios, posiblemente por la activación inmunitaria crónica que produce la infección por el VIH. Esto aumenta el riesgo de sufrir comorbilidades no relacionadas con el sida, como enfermedad cardiovascular, disfunción renal y tumores malignos no vinculados con el sida. Se sabe que el TAR reduce la activación inmunitaria crónica, por lo que algunos expertos recomiendan comenzar el TARc antes (recuento de CD4 > 500 células/mm^3), en la fase asintomática de la infección crónica por el VIH.
  - El espectro de la enfermedad cambia al progresar la depleción de los linfocitos CD4. **Se producen infecciones oportunistas con riesgo vital cuando el recuento de CD4 es < 200 células/mm^3.**
  - Existen algunos subgrupos de pacientes especiales en los que los patrones de progresión de la enfermedad son distintos a los de un enfermo infectado por el VIH convencional.
    - **Progresores a largo plazo.** Estos pacientes no muestran descenso del recuento de CD4 durante períodos prolongados de tiempo o manifiestan una disminución muy pequeña, y suelen presentar una viremia de baja intensidad.

- **Controladores de élite.** Muestran un descenso de CD4 leve o nulo durante períodos prolongados de tiempo y suelen tener una concentración de ARN del VIH extremadamente baja, a menudo < 50 copias/ml.
- **Progresores rápidos.** Progresan con rapidez al sida. Se desconoce todavía el mecanismo de progresión rápida, aunque parece que la infección por los virus con tropismo por CXCR4 acelera la enfermedad por el VIH.

Anamnesis

En la valoración inicial de los pacientes infectados por el VIH (tanto de diagnóstico reciente como cuando se recibe a un paciente nuevo derivado por otro médico) se debería incluir:

- **Historia de la enfermedad actual.** Fecha de diagnóstico de la infección por el VIH y momento aproximado de comienzo de la infección, forma de contagio, presencia de síntomas sugestivos de infección aguda por el VIH, antecedentes de infecciones oportunistas, resultados negativos previos de la prueba del VIH si se dispone de los mismos, anamnesis médica detallada (que incluya exposición a los antirretrovíricos) y constatación de los recuentos de CD4 iniciales y más recientes y de ARN del VIH (carga vírica).
- **Antecedentes médicos.** Se debe poner especial interés en la coinfección por hepatitis víricas, los factores de riesgo cardiovascular, tuberculosis, tumores malignos, complicaciones secundarias al VIH e infecciones oportunistas. Se debe indagar en la historia de vacunaciones.
- **Anamnesis social y familiar**
  - Antecedentes de consumo de sustancias: obtenga información detallada sobre alcohol, tabaco y consumo de drogas de abuso.
  - Antecedentes sexuales: antecedentes de infecciones de transmisión sexual y actividad sexual actual, incluidas las prácticas de sexo seguro y el control de la natalidad.
  - Antecedentes familiares: dado que los pacientes infectados por el VIH están sobreviviendo más tiempo, se les debe preguntar por los antecedentes familiares que puedan predisponerles a sufrir alguna enfermedad médica (p. ej., hipertensión, diabetes, hiperlipidemia, tumores malignos, enfermedades neurológicas y cardiopatías).
- **Medicaciones y alergias.** Se debe preguntar sobre el consumo de fármacos de venta libre, incluidos suplementos alimentarios, remedios naturales y vitaminas, dado que muchos interaccionan con el TAR.
- **Trabajo y antecedentes de viajes.** El apoyo social es clave para poder tratar con éxito a los pacientes infectados por el VIH. Se debe comentar con los pacientes su situación laboral, doméstica y de aseguramiento. Es clave conocer los antecedentes de viajes y residencia en algunas áreas endémicas por el riesgo de reactivación de algunas infecciones (p. ej., histoplasmosis, coccidioidomicosis, peniciliosis y tuberculosis).

- **Revisión por sistemas.** Se debería completar una revisión por sistemas exhaustiva, que incluya los síntomas que con más frecuencia se asocian a la infección por el VIH, como fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso, cefaleas, cambios visuales, muguet o úlceras orales, dificultades para la deglución, síntomas respiratorios y digestivos, exantema o lesiones cutáneas y cambios en la función neurológica o el estado mental.
- **Detección selectiva de la depresión y la violencia doméstica.** La depresión es prevalente en los pacientes infectados por el VIH; se debería detectar de forma habitual. Se debe valorar la posibilidad de violencia doméstica o abusos sexuales en estos pacientes.

Exploración física

Se debería realizar una exploración física completa cuando el paciente acude a consulta por primera vez.

- **Piel.** Se deberían descartar los trastornos cutáneos asociados a la infección por el VIH (p. ej., dermatitis seborreica, foliculitis eosinófila, psoriasis, enfermedad por hongos superficiales, molusco contagioso y sarcoma de Kaposi).
- **Hábito corporal.** Valore la posible redistribución de la grasa (aumento de la almohadilla grasa dorsocervical, ginecomastia o protuberancia abdominal por grasa visceral y pérdida de la grasa subcutánea en la cara, las extremidades y las nalgas).
- **Ojos.** La exploración del fondo de ojo debería ser realizada por un oftalmólogo para descartar la retinitis por citomegalovirus en pacientes con enfermedad por el VIH avanzada (recuento de CD4 < 50 células/mm^3).
- **Orofaringe.** La mucosa oral debe ser explorada para descartar muguet, leucoplasia vellosa, sarcoma de Kaposi de mucosas, infección por el VHS, úlceras aftosas o enfermedad periodontal.
- **Ganglios linfáticos.** Está bien descrita la linfadenopatía generalizada en relación con una hiperplasia folicular en la infección por el VIH, aunque, dado el alto riesgo de sufrir tumores malignos (p. ej., linfomas) o infecciones diseminadas, la aparición de adenopatías asimétricas, voluminosas o de rápido crecimiento obliga a realizar estudios complementarios.
- **Hepatomegalia y esplenomegalia.** Se puede encontrar organomegalia en la infección por el VIH, pero también podría ser consecuencia de otras infecciones o tumores malignos.
- **Exploración anogenital.** La exploración rectal permite descartar masas rectales, estimar el tamaño prostático y valorar posibles úlceras genitales externas o lesiones condilomatosas. En las mujeres se debería realizar una exploración pélvica para valorar cualquier secreción vaginal anormal y posibles lesiones cervicales.
- **Exploración neurológica.** Se debería realizar una valoración general de la función cognitiva y pruebas motoras y sensitivas. Los pacientes pueden beneficiarse de la realización de pruebas psicológicas si presentan signos de disfunción cognitiva.

Pruebas diagnósticas

Analíticas

- En la tabla 12-4 se resumen los datos analíticos que se deben solicitar en pacientes que presentan el VIH.

TABLA 12-4 PRUEBAS ANALÍTICAS RECOMENDADAS EN LOS PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH

Pruebas relacionadas con el VIH		Pruebas para comorbilidades y coinfecciones	
Recuento de CD4+	Cada 3-6 meses	Radiografía de tórax[d]	Si está indicada
ARN del VIH en plasma (carga vírica)	Cada 3-6 meses	Detección selectiva de CMV (IgG) y otros virus herpes[e]	Si está indicada
Genotipo del VIH	Al diagnóstico, antes de comenzar el TARc y luego según demanda	Citología: triple toma cervicovaginal en mujeres; Citología anal en hombres	Anual
Tropismo del correceptor[a]	Antes de emplear antagonistas de CCR5	*Toxoplasma gondii* (IgG)	Al diagnóstico; si es negativo, anual
Pruebas analíticas para monitorización de la seguridad		RPR	Cada 6 meses
HLA-B*5701[b]	Una vez, antes de usar ABC	Detección de ETS (clamidias, gonorrea)	Cada 6-12 meses
Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa[c]	Una vez, al diagnóstico	Detección de tuberculosis (PPD)[f]	Anual
Hemograma completo	Cada 3-4 meses	Detección de hepatitis vírica: HBsAg, HBsAb, VHC-Ab, total de VHA-Ab	Al diagnóstico; luego anual, si está indicado
Panel metabólico exhaustivo	Cada 3-4 meses	Testosterona sérica[g]	Si está indicada
Perfil de lípidos en ayunas	Anual		
Análisis de orina	Cada 12 meses		

ABC, abacavir; CMV, citomegalovirus; ETS, enfermedades de transmisión sexual; PPD, derivada

ABC, abacavir; CMV, citomegalovirus; ETS, enfermedades de transmisión sexual; PPD, derivado de proteína purificado; RPR, reagina plasmática rápida; TARc, tratamiento antirretrovírico combinado.

[a]El análisis del tropismo del correceptor se debería realizar cuando se plantee un antagonista de CCR5 como parte del TARc.

[b]Se debería determinar HLA-B*5701 cuando se plantee abacavir como parte del TARc; los pacientes que tienen este haplotipo tienen un riesgo aumentado de sufrir reacciones de hipersensibilidad frente a este fármaco.

[c]La deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) se describe en el 10-15 % de los hombres y mujeres de raza negra y en hombres de origen mediterráneo, indio y del sudeste asiático. En las personas con una baja actividad de G6PD, la administración de dapsona o trimetoprima-sulfametoxazol puede ocasionar hemólisis.

[d]Se recomienda la radiografía de tórax en los pacientes con PPD positivo. Plantéese una radiografía de tórax basal en pacientes con una neumopatía de base para poder compararla en el futuro.

[e]Se ha defendido la detección de CMV para identificar la infección latente por este virus en pacientes de bajo riesgo. La detección del virus de la varicela-zóster se plantea en pacientes sin antecedentes de haber pasado ninguna de las dos enfermedades. Algunos expertos recomiendan la detección del VHS-2.

[f]Es importante determinar el PPD anualmente porque los pacientes infectados por el VIH muestran tendencia a infectarse por tuberculosis independientemente del recuento de CD4.

[g]Plantéese medir las concentraciones de testosterona en hombres que refieran cansancio, pérdida de peso, pérdida de la libido o disfunción eréctil, depresión o reducción de la densidad mineral ósea.

- **Pruebas para determinar el genotipo del VIH**
  - Es importante conocer las mutaciones de resistencia a fármacos más frecuentes en el VIH y sus efectos a la hora de elegir el TARc (tabla 12-5). Se recomienda realizar una determinación basal del genotipo de resistencia del virus en el momento del diagnóstico y antes de iniciar el TARc.
  - En los pacientes que no responden a TARc, se debería repetir el genotipo para optimizar futuras opciones de tratamiento.
  - Sin embargo, en pacientes que han recibido muchos tratamientos y tienen resistencias a múltiples clases de compuestos, podría ser útil realizar un estudio adicional del fenotipo de resistencia, sobre todo si se plantea usar IP.

TABLA 12-5 MUTACIONES MÁS IMPORTANTES QUE CONFIEREN RESISTENCIA AL VIH

Mutaciones de resistencia a los ITIN

M184V	Frecuente como primera mutación de resistencia a fármacos en los pacientes que no responden al tratamiento que contiene 3TC o FTC. Provoca resistencias frente a 3TC y FTC, reduce la susceptibilidad a ABC y ddI. Por otro lado, produce una hipersusceptibilidad a AZT, d4T y TDF. Esta mutación reduce la capacidad de replicación del VIH
K65R	Produce resistencia a TDF y resistencia cruzada a ABC, 3TC y ddI. Por el contrario, K65R induce hipersusceptibilidad a AZT. También reduce la capacidad de replicación, que puede ser aditiva en presencia de M184V
L74V	Produce resistencia a ddI y ABC. Por el contrario, produce hipersusceptibilidad a AZT y TDF. L74V produce menos capacidad de replicación que la que tiene el virus de tipo salvaje
TAM	Se produce con la exposición a AZT o d4T. Existen dos vías: la primera implica a M41L, L210W y T215Y, que determinan una resistencia de alto nivel a AZT/d4T y tienen más resistencia cruzada a ITIN; la segunda implica a D67N, K70R y K219Q/E, que determinan una resistencia de bajo nivel a AZT/d4T y menos resistencia cruzada a ITIN

Mutación de resistencia a los ITINN

K103N	Es frecuente y determina resistencia a EFV y NVP. La ETR sigue siendo eficaz y se debería plantear como alternativa

Nota: Otras mutaciones frente a los ITINN pueden traducirse en resistencias a la ETR; se recomienda emplear un sistema de valoración ponderado cuando se plantea emplear ETR en los pacientes con resistencia a ITINN.

Mutaciones de resistencia a los IP

D30N	Se trata de una mutación típica para el NFV, que produce una resistencia de alto nivel a este fármaco
I50L	Mutación típica para ATV, que produce una resistencia de alto nivel a este fármaco con aumento de la susceptibilidad a otros IP

ABC, abacavir; ATV, atazanavir; AZT, zidovudina; ddI, didanosina; d4T, estavudina; EFV, efavirenz; ETR, etravirina; FTC, emtricitabina; IP, inhibidores de la proteasa; ITIN, inhibidores de la transcriptasa inversa de tipo nucleósido; ITINN, inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos; NFV, nelfinavir; NVP, nevirapina; TAM, mutaciones para análogos de timidina; 3TC, lamivudina; TDF, tenofovir.

- Los IP tienen elevadas barreras genéticas para la resistencia (necesitan múltiples mutaciones para conferir resistencia), mientras que algunos ITIN (como la lamivudina [3TC]) y la mayoría de los ITINN (efavirenz [EFV] y nevirapina [NVP]) tienen una barrera genética baja y una mutación única que puede traducirse en resistencia.

TRATAMIENTO

- El TARc o el tratamiento antirretrovírico de gran actividad (TARGA) han evolucionado durante esta última década, y ahora se dispone de regímenes de administración bien tolerados con una sola dosis diaria para tratar a estos pacientes en los países desarrollados.
- **Cuándo iniciarlo.** Dado que se están realizando muchos ensayos clínicos y se está consiguiendo información de grandes estudios de cohortes, **las recomendaciones terapéuticas se modifican con frecuencia.** La tabla 12-6 resume las recomendaciones más recientes para comenzar el TAR en personas sin tratamiento previo.[1] **La tendencia es comenzar el tratamiento de forma precoz,** en función de los resultados de varios estudios de cohortes amplios en los que se demostró una menor mortalidad.[2,3]

TABLA 12-6 RECOMENDACIONES SOBRE EL MOMENTO DE INICIO DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVÍRICO EN ADULTOS VÍRGENES AL TRATAMIENTO INFECTADOS POR EL VIH-1 QUE YA ESTÉN PREPARADOS PARA INICIARLO

Recomendado en pacientes con cualquier recuento de CD4 si

- Enfermedad por el VIH sintomática
- Gestantes
- ARN del VIH-1 > 100000 copias/ml
- Descenso rápido del recuento de CD4 > 100 células/mm^3 anual
- Infección activa por virus de la hepatitis B o C
- Enfermedad cardiovascular activa o alto riesgo de padecerla
- Nefropatía asociada al VIH
- Infección primaria por el VIH sintomática
- Riesgo alto de transmisión del VIH secundaria (p. ej., parejas con discordancia serológica)

Recomendado

- Asintomáticos cuando recuento CD4 ≤ 500 células/mm^3

Planteado

- Asintomáticos cuando recuento CD4 > 500 células/mm^3

Los pacientes controlados (ARN del VIH < 50 copias/ml sin TAR) o los que tienen recuentos estables de CD4 con una viremia de baja intensidad podrían ser monitorizados sin administrarles TARc.

TARc, tratamiento antirretrovírico combinado.

Adaptado de Thompson MA, Aberg JA, Cahn P, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA*. 2010;304:321-333.

Fármacos

Con qué comenzar (tablas 12-7 a 12-11).

TABLA 12-7 REGÍMENES INICIALES RECOMENDADOS PARA LAS PERSONAS VÍRGENES A LOS ANTIRRETROVÍRICOS

Base doble con ITIN	Tercer fármaco clave
Primera línea	
TDF/FTC (tenofovir/emtricitabina)	**ITINN**
	EFV (efavirenz)
	IP
	ATV/r (atazanavir más ritonavir en dosis bajas)
	DRV/r (darunavir más ritonavir en dosis bajas)
	ITHI
	RAL (raltegravir)
Segunda línea	
ABC/3TC (abacavir/lamivudina)	**IP**
AZT/3TC (zidovudina/lamivudina)	LPV/r (refuerzo con lopinavir/ritonavir)
	FPV/r (refuerzo con fosamprenavir/ritonavir)
	ITINN
	NVP (nevirapina)

IP, inhibidor de la proteasa; ITHI, inhibidor de la transferencia de la hélice integrasa; ITIN, inhibidor de la transcriptasa inversa de tipo nucleósido; ITINN, inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido.

TABLA 12-8 INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA DE TIPO NUCLEÓSIDO/NUCLEÓTIDO

Fármaco	Dosis	Restricciones alimentarias	Efectos secundarios	Observaciones
ABC	300 mg dos veces al día 600 mg una vez al día	Ninguna	Reacción de hipersensibilidad sistémica	Necesario HLA-B*5701 basal antes de empezar; si es positivo, no tratar Posible riesgo cardiovascular
ddI	Se prefiere en fórmula con	Tomar en ayunas	Pancreatitis, neuropatía	Cuando se coadministre

	formula con cubierta entérica > 60 kg: 400 mg una vez al día < 60 kg: 250 mg una vez al día	ayunas	neuropatía periférica, diarrea	coadministre con TDF, ajuste la dosis a 250 mg
FTC	200 mg una vez al día	Ninguna	Bien tolerado	Estrechamente relacionado con 3TC; semivida más larga que 3TC
3TC	150 mg dos veces al día 300 mg una vez al día	Ninguna	Bien tolerado	
d4T	> 60 kg: 40 mg dos veces al día < 60 kg: 30 mg dos veces al día Liberación prolongada > 60 kg: 100 mg una vez al día < 60 kg: 75 mg una vez al día	Ninguna	Neuropatía periférica, redistribución de la grasa, acidosis láctica, pancreatitis, hiperlipidemia	No recomendado como primera línea
TDF	300 mg una vez al día	Ninguna	Intolerancia digestiva poco frecuente; toxicidad renal; pérdida de densidad ósea	
AZT o ZDV	300 mg dos veces al día	Ninguna	Supresión medular, intolerancia digestiva	Recomendado en el embarazo

ABC, abacavir; AZT o ZDV, zidovudina; ddI, didanosina; d4T, estavudina; EFV, efavirenz; FTC, emtricitabina; ITIN, inhibidor de la transcriptasa inversa de tipo nucleósido; 3TC, lamivudina; TDF, tenofovir.

ITIN que se suelen emplear en el mismo compuesto en Estados Unidos: TDF/FTC (300 mg/200 mg); ABC/3TC (600 mg/300 mg); AZT/3TC (150 mg/300 mg); ABC/3TC/AZT (300 mg/150 mg/300 mg); EFV/TDF/FTC (600 mg/300 mg/200 mg).

TABLA 12-9 INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NO NUCLEÓSIDOS

Fármaco	Dosis	Restricciones alimentarias	Efectos secundarios	Observaciones
EFV	600 mg cada 24 h	En ayunas	Síntomas del SNC (mareo, sueños vívidos), resultados falsos positivos en la prueba de cannabinoides, hiperlipidemia	Teratógeno; evite en mujeres en edad fértil
NVP	Comience con 200 mg diarios durante 2 semanas y luego 200 mg cada 12 h	Ninguna	Exantema, hepatotoxicidad, hipersensibilidad con insuficiencia hepática	Evite comenzar el tratamiento en las mujeres con CD4 > 250 células/mm^3 u hombres con CD4 > 400 células/mm^3
ETR	200 mg cada 12 h	Tras las comidas	Exantema, síndrome de Stevens-Johnson	Evite el uso simultáneo de todos los IP excepto DRV
DLV	400 mg cada 8 h	Ninguna	Exantema	No se suele emplear

DLV, delavirdina; DRV, darunavir; EFV, efavirenz; ETR, etravirina; IP, inhibidores de la proteasa; NVP, nevirapina; SNC, sistema nervioso central.

TABLA 12-10 INHIBIDORES DE LA PROTEASA

Fármaco	Dosis	Restricciones alimentarias	Efectos secundarios	Observaciones
ATV	300 mg con 100 mg de RTV cada 24 h	Tomar con alimentos	Incremento benigno de la bilirrubina indirecta	Se debe reforzar con RTV cuando se usa a la vez que TDF
	Sin refuerzo: 400 mg cada 24 h			
DRV	800 mg con 100 mg de RTV cada 24 h	Tomar con alimentos	Intolerancia digestiva; cefalea	
	600 mg con 100 mg de RTV cada 12 h			
LPV/r, combinación en dosis fijas con RTV	400 mg con 100 mg de RTV cada 12 h	Ninguna	Intolerancia digestiva (dependiente de la dosis); dislipidemia; hiperglucemia	En el embarazo se recomienda administrar la dosis cada 12 h
	Solo en pacientes vírgenes al tratamiento: 800 mg con 200 mg de RTV cada 24 h			
FPV o fAPV	700 mg con 100 mg de RTV cada 12 h	Ninguna	Exantema, intolerancia digestiva	
	1 400 mg con 200 mg de RTV cada 24 h			
	Sin refuerzo: 1 400 mg cada 12 h			

	cada 12 h			
SQV	1 000 mg con 100 mg de RTV cada 12 h	Tomar con alimentos	Intolerancia digestiva; cefalea; prolongación del intervalo PR/QT	Necesita un refuerzo con RTV No se suele emplear
NFV	Sin refuerzo: 1 250 mg cada 12 h	Tomar con alimentos	Notable intolerancia digestiva (diarrea, náuseas)	El único IP que no necesita refuerzo
IDV	800 mg con 100 mg de RTV cada 12 h 800 mg cada 8 h	En ayunas si se administra sin RTV	Nefrolitiasis, hiperbilirrubinemia	Exige una hidratación adecuada No se suele emplear
TPV	500 mg con 200 mg de RTV cada 12 h	Tomar con alimentos	Hepatotoxicidad, hiperlipidemia, intolerancia digestiva, hemorragia subaracnoidea	Refuerzo con dosis alta de RTV
RTV	Se usa como fármaco de refuerzo con otros IP (ya no se utilizan dosis completas)		Intolerancia digestiva	La cápsula se ha sustituido por comprimidos que no exigen refrigeración

ATV, atazanavir; DRV, darunavir; FPV o fAPV, fosamprenavir; IDV, indinavir; IP, inhibidor de la proteasa; LPV, lopinavir/r; NFV, nelfinavir; RTV, ritonavir; SQV, saquinavir; TDF, tenofovir; TPV, tipranavir.

TABLA 12-11 OTRAS CLASES DE FÁRMACOS ANTIRRETROVÍRICOS

Fármaco	Dosis	Restricciones alimentarias	Efectos secundarios	Observaciones
Inhibidor de la fusión				
T-20	90 mg en inyección s.c. cada 12 h	No	Reacciones dolorosas en el lugar de inyección	Use dispositivos de inyección para reducir el dolor
Antagonista del receptor CCR5				
MVC	300 mg cada 12 h 150 mg cada 12 h con IP (excepto TPV/r) 600 mg cada 12 h con EFV o ETR 150 mg cada 12 h con EFV o ETR e IP	No	Bien tolerado en general; hepatotoxicidad	Antes de comenzar el tratamiento, son necesarias pruebas de tropismo basales Activo exclusivamente frente al virus R5 Recomendado exclusivamente para tratar a pacientes vírgenes al tratamiento
ITHI				
RAL	400 mg cada 12 h	No	Bien tolerado	

EFV, efavirenz; ETR, etravirina; IP, inhibidor de la proteasa; ITHI, inhibidor de la transferencia de la hélice integrasa; MVC, maraviroc; RAL, raltegravir; T-20, enfuvirtida; TPV, tipranavir.

- La selección de un régimen antirretrovírico se debería individualizar teniendo en consideración la toxicidad, tolerabilidad, carga de pastillas, interacciones farmacológicas, comorbilidades y genotipo basal.
- Se recomienda la **combinación de una base de ITIN doble con un tercer fármaco de otra clase potente,** y se prefieren regímenes en una sola dosis diaria.
- Cuando se inicia el TARc eficaz, se recomienda no suspenderlo. Los datos del ensayo SMART indican que la interrupción del tratamiento se asocia a un aumento de la frecuencia de infecciones oportunistas y muerte, y también se incrementa la frecuencia de complicaciones cardiovasculares, renales y hepáticas.[3]

Primera línea

- Base con dos ITIN: **se prefiere la combinación de tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC).** Se han descrito casos de disfunción renal y disminución de la densidad mineral ósea al administrar TDF.
- ITINN como tercer fármaco. **El ITINN preferido es el EFV.** EFV está contraindicado en gestantes porque es teratógeno (categoría D). Por tanto, en mujeres en edad fértil se debería plantear la administración de un IP.
- IP como tercer fármaco. Los recomendados son el atazanavir (ATV) o el darunavir (DRV) reforzados. El ritonavir es el fármaco que se añade como refuerzo a la mayor parte de los IP. El ATV necesita el pH ácido gástrico para disolverse y, por ello, los antiácidos, como los inhibidores de la bomba de protones, podrían alterar su absorción.
- ITHI como tercer fármaco. El raltegravir es el único fármaco de este grupo aprobado por la FDA en este momento. Se administra cada 12 h. El RAL se tolera bien con un perfil de escasos efectos secundarios.

Segunda línea

- La combinación de abacavir (ABC)-3TC y zidovudina (AZT)-3TC como base de ITIN doble ahora se considera un tratamiento de segunda línea. El ABC se asoció a un aumento del riesgo cardiovascular en estudios observacionales a largo plazo. Cuando se empieza a administrar ABC/3TC, se debería solicitar una determinación basal de HLA-B*5701 para evitar una hipersensibilidad grave frente al ABC.
- Existe amplia experiencia clínica con lopinavir (LPV) reforzado como tercer fármaco, pero los riesgos de dislipidemia y efectos secundarios de tipo digestivo limitan su utilidad.
- Con frecuencia se reserva el MVC para los pacientes que ya tienen experiencia con el tratamiento. Antes de utilizar este compuesto, es necesario realizar un estudio basal de tropismo vírico y la población de virus debería emplear exclusivamente el receptor CCR5.

Interacciones farmacológicas

- Muchos antirretrovíricos utilizan la vía del citocromo P450, sobre todo los ITINN y los IP.
  - Estos fármacos pueden inhibir e inducir las isoenzimas CYP. Por tanto, las interacciones farmacológicas son frecuentes con otros fármacos, como rifampicinas, macrólidos, estatinas, antimicóticos, antiepilépticos y otros.
  - Dada la complejidad de las interacciones farmacológicas y la necesidad de ajustar la dosis, es mejor consultar la base de datos sobre interacciones farmacológicas o a un farmacéutico especializado. En la tabla 12-12 se resumen algunas interacciones farmacológicas importantes de los fármacos antirretrovíricos.[4]

TABLA 12-12 IMPORTANTES INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS CON LOS ANTIRRETROVÍRICOS

Estatinas: no coadministrar IP con **simvastatina, lovastatina;** las concentraciones de estatinas aumentan de forma significativa y provocan miopatía y rabdomiólisis. La rosuvastatina, la atorvastatina y la pravastatina pueden administrarse en la mínima dosis posible bajo estrecho seguimiento.

Atorvastatina	Comience con la menor dosis posible
Pravastatina	Evite usarla con DRV/r o comience con la menor dosis de estatina posible; no es preciso ajustar la dosis de otros IP
Rosuvastatina	La coadministración con FPV/r no obliga a ajustar la dosis. En los otros IP, comience con la menor dosis de estatina posible

Antiácidos: el ATV necesita un ambiente ácido (la solubilidad depende del pH gástrico), de forma que cualquier elemento que influya sobre el pH gástrico se debería evitar o controlar con cuidado.

IBP	No se recomiendan IBP en los pacientes tratados con ATV. Los IBP se deberían administrar al menos 12 h antes de ATV/r
	No coadministre NFV e IBP. DRV/r y TPV/r pueden reducir las concentraciones de los IBP
Antagonistas del receptor H_2	Cada dosis individual de antagonistas del receptor de H_2 no debería superar la equivalente a 20 mg de famotidina diarios o una dosis diaria total equivalente a 20 mg de famotidina cada 12 h en los pacientes vírgenes a IP. Cuando se utilizan con ATV/r, administre de forma simultánea y/o $>$ 10 h después de la administración del antagonista del receptor H_2

Benzodiazepinas: los IP aumentan la concentración de benzodiazepinas; utilícelas con cuidado. No emplee midazolam ni triazolam con IP.

Antidepresivos: la respuesta a los antidepresivos debería ser monitorizada y ajustada en función de la valoración clínica.

Antiepilépticos

Difenilhidantoína	Las concentraciones de difenilhidantoína disminuyen con la mayor parte de los IP. Plantéese otro antiepiléptico, típicamente lamotrigina. No coadministre con ETR
Carbamazepina	La coadministración con IP reforzados aumenta la concentración de carbamazepina y disminuye la de los IP. No coadministre con ETR
Fenobarbital	Las concentraciones de IP se reducen de forma notable; plantéese alternativas. No coadministre con ETR
Lamotrigina	La concentración de lamotrigina disminuye cuando se

	coadministra con IP. Ajuste la dosis de lamotrigina según efecto
VPA	Las concentraciones de VPA disminuyen con LPV/r y, por el contrario, las de LPV/r aumentan con VPA. Controle las concentraciones y la respuesta a VPA

Antifúngicos (azoles): los azoles tienen importantes interacciones con los IP y los ITINN.

Itraconazol	La coadministración de itraconazol con IP puede aumentar las concentraciones de uno u otro fármaco. Se deberían monitorizar las concentraciones de itraconazol para ajustar las dosis
Posaconazol	El posaconazol aumenta las concentraciones de ATV, vigile posibles efectos adversos
Voriconazol	La concentración de voriconazol disminuye cuando se usa RTV de forma concomitante. Está contraindicado administrar voriconazol concomitante con EFV en las dosis convencionales. Si fuera precisa la coadministración, ajuste la dosis de voriconazol a 400 mg cada 12 h y la de EFV a 300 mg cada 24 h

Fluticasona inhalada: el uso concurrente de RTV determina un aumento significativo de la concentración de fluticasona (se emplea en inhaladores como fluticasona/salmeterol o aerosol intranasal), que produce efectos adversos sistémicos de los corticoesteroides. Evite la administración de fluticasona o úsela con cuidado.

Antimicrobianos: no coadministre rifampicina e IP. La dosis de rifabutina debería ser ajustada. Consulte en el capítulo 13 más detalles sobre la dosificación. Las concentraciones de claritromicina pueden aumentar al administrar IP concurrentes; vigile los efectos adversos. La concentración de claritromicina disminuye al administrar de forma concurrente ITINN; vigile la eficacia.

Anticonceptivos hormonales: los IP reforzados reducen de forma significativa las concentraciones de etinilestradiol, de forma que deberían buscarse alternativas o métodos adicionales de anticoncepción. El ATV/r puede emplearse cuando el anticonceptivo oral contiene al menos 35 µg de etinilestradiol. La NVP reduce las concentraciones de etinilestradiol, por lo que se debería buscar un método alternativo o adicional de anticoncepción. El EFV puede reducir la concentración de etinilestradiol. La elección más frecuente para la anticoncepción hormonal es el acetato de depomedroxiprogesterona.

Inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 5: el uso concurrente de IP aumenta las concentraciones de los fármacos de esta clase; comience con dosis más bajas y vigile los efectos secundarios.

Metadona: los IP reducen las concentraciones de metadona; ajuste las dosis para evitar el síndrome de privación de opiáceos.

Hierbas medicinales: el hipérico reduce las concentraciones de IP y no se debe coadministrar.

ATV, atazanavir; DRV, darunavir ; EFV, efavirenz; ETR, etravirina; FPV, fosamprenavir; IBP, inhibidores de la bomba de protones; ; IP, inhibidores de la proteasa; ITINN, inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos; LPV, lopinavir; NFV, nelfinavir; NVP, nevirapina; RTV, ritonavir; TPV, tipranavir; VPA, ácido valproico.

Adaptado de Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Healthand Human Services. December 1, 2009; 1-161. http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf. Último acceso: 7 de mayo de 2012.

- Los ITIN no sufren una transformación hepática mediada por la vía metabólica de CYP. Los ITHI se metabolizan mediante glucuronidación, mediada por las enzimas UDP-glucuroniltransferasa (UGT1A1). Los inductores potentes de las enzimas UGT1A1 (como la rifampicina) pueden reducir la concentración de RAL. Otros inductores de UGT1A1, como el EFV, el tipranavir (TPV) reforzado o la rifabutina, pueden reducir la concentración de RAL.
- El antagonista de CCR5 MVC es un sustrato de las enzimas CYP3A y P-glucoproteína. El MVC no es inductor ni inhibidor del sistema CYP3A, pero su concentración puede aumentar con los inhibidores de CYP3A, como el RTV y otros IP. En ese caso sería preciso ajustar la dosis de MVC.

Tratamiento de los pacientes infectados por el VIH en la unidad de cuidados intensivos

- Dentro de las causas habituales de ingreso en UCI de los pacientes con el VIH se encuentra la insuficiencia respiratoria secundaria a neumonía bacteriana, neumonía por *Pneumocystis,* enfermedad pulmonar obstructiva crónica y exacerbación del asma.[5] El

síndrome inflamatorio por reconstitución inmunitaria se debería plantear siempre en pacientes que hayan comenzado el TARc hace poco tiempo.

- En los pacientes que ya reciben TARc, se debería seguir el tratamiento, salvo que se considere que el propio TARc está causando daño. Entre los retos frecuentes en este contexto se encuentran el modo de administración y la absorción del TARc, el mayor riesgo de interacciones farmacológicas y la necesidad de ajuste hepático o renal (tabla 12-13).
- Si el paciente es diagnosticado de infección por el VIH durante el ingreso hospitalario que ha motivado la estancia en la UCI, consulte con un especialista en el VIH para comentar la indicación y el momento en que se debe administrar el TARc.

TABLA 12-13 ANTIRRETROVÍRICOS QUE SE PUEDEN EMPLEAR EN FORMULACIÓN LÍQUIDA

Formulación líquida	
Abacavir	20 mg/ml
Emtricitabina	10 mg/ml
	200 mg de comprimido = 240 mg de solución
Lamivudina	10 mg/ml
Estavudina	1 mg/ml
Zidovudina	50 mg/5 ml
Nevirapina	50 mg/5 ml
Lopinavir/ritonavir	400 mg de lopinavir y 100 mg de ritonavir por 5 ml
	El líquido contiene un 42,4 % de alcohol
Fosamprenavir	50 mg/ml
Ritonavir	600 mg/7,5 ml
Formulación en polvo	
Didanosina	Puede tener una concentración de 10 o 20 mg/ml
	10 mg/ml: diluir el polvo en el agua y luego partes iguales con antiácido (hidróxido de magnesio)
	20 mg/ml: diluir solo con antiácido (hidróxido de magnesio). Utilización fuera de indicación
	Polvo para administración oral que contiene 50 mg por 1 g. Utilice agua o leche para la mezcla. No use antiácidos
	De forma práctica, es posible disolver un comprimido de 625 mg en una cantidad de agua pequeña, pero se debe ingerir de forma inmediata
Formulación intravenosa	

Zidovudina	10 mg/ml
Disueltos en agua	
Etravirina	Disolver la dosis (dos pastillas de 100 mg) en una taza de agua e ingerir de inmediato
Nelfinavir	La pastilla de 625 mg se podría disolver en una cantidad pequeña de agua e ingerir de forma inmediata
Instrucciones para la apertura de las cápsulas o el fraccionamiento de los comprimidos	
Emtricitabina	El polvo de la cápsula es hidrosoluble (no se dispone de información sobre la estabilidad o la farmacocinética)
Tenofovir	Se disuelve en 100 ml de agua (no se dispone de información sobre la estabilidad o la farmacocinética)
Efavirenz	En este momento se está investigando sobre la formulación líquida. Insoluble en agua. Abrir los comprimidos y mezclar con 5 ml de aceite TCM o 15 ml de edulcorante e ingerir de forma inmediata (no se dispone de información sobre la estabilidad o la farmacocinética)
Atazanavir	Abrir los comprimidos y mezclar con 200 ml de zumo de manzana e ingerir de forma inmediata (la biodisponibilidad de atazanavir mezclado con zumo de manzana fue del 92 % frente a la ingesta de dos cápsulas de 200 mg)

- Si el paciente presenta algún trastorno asociado al sida, se debería valorar el inicio del TARc, si fuera posible, en dos semanas.
- Si el cuadro no se asocia al sida, pero el recuento de CD4 es ≤ 200 células/mm^3, se debería plantear el inicio del TARc.[6]

CONSIDERACIONES ESPECIALES

Tratamiento antirretrovírico en situaciones específicas

- **Nefropatías crónicas.** La mayor parte de los ITIN (salvo el ABC) necesitan un ajuste de la dosis. Los posibles fármacos de base son el ABC, la FTC o la 3TC. El TDF se asocia a una lesión en el túbulo renal proximal y se debería emplear con cuidado en pacientes con una nefropatía crónica (NC). Los posibles terceros fármacos son IP e ITINN y algunos otros tipos (RAL y MVC), que no precisan ajuste renal.

- **Infección crónica por el VHB.** En el TARc se deberían incluir al menos dos fármacos activos frente al VHB. En esta situación se emplean típicamente los regímenes constituidos por TDF/FTC. Entre los fármacos que se pueden emplear como terceros se incluyen el EFV, el RAL o un IP reforzado.
- **Infección crónica por el VHC.** Se debería iniciar el TARc en todos los pacientes coinfectados por el VHC, independientemente del recuento de CD4. Si la infección por el VHC se está tratando con un régimen que incluye ribavirina, se debería evitar el uso simultáneo de AZT por la alta frecuencia de anemia; se debería evitar la combinación didanosina (ddI)-estavudina (d4T) por la toxicidad mitocondrial con riesgo de muerte, hepatomegalia, esteatosis, pancreatitis y acidosis láctica, y el ABC podría reducir la respuesta al tratamiento del VHC.
- **Tratamiento de las mujeres gestantes**
  - **Para prevenir la transmisión de la madre al niño, todas las gestantes infectadas por el VIH deberían recibir TARc durante el embarazo, independientemente del recuento de CD4 o la concentración de ARN del VIH.** El tratamiento se suele iniciar en el segundo trimestre. Es esencial un seguimiento estrecho. El objetivo sería conseguir una carga vírica indetectable antes del parto.
  - Evite los fármacos teratógenos (como el EFV) o aquellos con efectos adversos conocidos para la madre (como la combinación de d4T/ddI).
  - La AZT es el único antirretrovírico aprobado por la FDA para las madres infectadas por el VIH.
  - **El régimen preferido durante el embarazo es LPV/r + AZT/3TC.**
  - Se debería evitar la NVP si el recuento de CD4 es > 250 células/mm^3, dado el elevado riesgo de hepatotoxicidad. Las mujeres que ya reciben NVP deberían mantener el tratamiento independientemente del recuento de CD4.
  - Se recomienda la administración i.v. intraparto de AZT en todas las pacientes gestantes infectadas por el VIH. La infusión i.v. continua de AZT se administra con una dosis de carga de 2 mg/kg en 1 h, seguida de 1 (mg/kg)/h hasta el parto.

TABLA 12-14 TRATAMIENTO DE LAS GESTANTES INFECTADAS POR EL VIH

1) ***Mujeres infectadas por el VIH-1 que reciben TARc y se quedan embarazadas***
   a) Siga con TARc, pero suspenda los fármacos que tienen posibles efectos adversos durante la gestación
   b) Realice una prueba de resistencia del genotipo del VIH si la mujer tiene una viremia detectable a pesar de tomar TARc
   c) Siga con TARc durante el período del parto y posparto
2) ***Mujeres infectadas por el VIH-1, vírgenes al tratamiento antirretrovírico y con indicación de TARc***
   a) Realice una prueba de resistencia del genotipo del VIH antes de comenzar el TARc
   b) Indique el TARc pasado el primer trimestre (semana 14 de gestación)
   c) Si una mujer tiene que iniciar de forma inmediata el TARc por su propia salud, inícielo lo más pronto posible, incluso en el primer trimestre
   d) Siga con TARc durante el período del parto y posparto
3) ***Mujeres infectadas por el VIH-1, vírgenes al tratamiento antirretrovírico y que no necesitan TARc por su propia salud***
   a) Inicie TARc pasado el primer trimestre
   b) La decisión de seguir o no con el TARc tras el parto se debería individualizar
4) ***Mujeres infectadas por el VIH que no recibieron TARc antes del parto***
   a) Utilice AZT exclusivamente
      - AZT i.v. en infusión continua durante el parto en la madre
      - AZT oral para el lactante durante 6 semanas
   b) Utilice la combinación de AZT y una dosis única de NVP
      - AZT i.v. en infusión continua durante el parto en la madre más una dosis única de NVP cuando comience el parto
      - La combinación de AZT/3TC oral se puede administrar durante al menos 7 días tras el parto para reducir el riesgo de resistencias a NVP
      - Dosis oral única de NVP más AZT oral para el lactante durante 6 semanas

AZT, zidovudina; NVP, nevirapina; TARc, tratamiento antirretrovírico combinado; 3TC, lamivudina.

Adaptado de Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. September 14, 2011;1-207. http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PerinatalGl.pdf. Último acceso: 7 de mayo de 2012.

- La cesárea programada se debería realizar a las 38 semanas de gestación si el ARN del VIH-1 plasmático es > 1 000 copias/ml al aproximarse el momento del parto. Cuando esté programada una cesárea, se debería iniciar la administración de AZT i.v. al menos 3 h antes.
- Se debería empezar a administrar AZT a los lactantes lo más pronto posible tras el parto. La dosis de AZT para los lactantes ≥ 35 semanas de edad gestacional es 2 mg/kg p.o. A las 6-12 h del nacimiento y luego cada 6 h durante 6 semanas.
- En los países desarrollados con buen acceso a agua limpia y leches artificiales, se debería evitar la lactancia materna.
- La tabla 12-14 aporta más detalles sobre el tratamiento de las gestantes infectadas por el VIH.[7]

Vacunación de los pacientes infectados por el VIH

La tabla 12-15 resume las recomendaciones de vacunación para los pacientes con infección por el VIH. **Las vacunas inactivadas son aceptables en general, mientras que las vacunas vivas están contraindicadas en pacientes con inmunodepresión grave** (recuento de CD4 < 200 células/mm^3).

TABLA 12-15 VACUNACIÓN DE LOS PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH

Vacunación	Consideraciones especiales
Vacunas inactivadas	
Vacuna para el neumococo: vacunas con 23 polisacáridos de neumococo polivalente. Algunos expertos recomiendan retrasar esta vacuna hasta que los recuentos de CD4 > 200 células/mm^3 para obtener una mejor respuesta	Vacunación cada 5 años
Vacuna de la hepatitis A: recomendada para hombres homosexuales, ADVP, hepatópatas crónicos y los que han contactado con el VHB y/o VHC. Los pacientes con un recuento de CD4 > 200 células/mm^3 o ARN del VIH no detectable tienen más probabilidades de responder a la vacuna	Dos dosis administradas en los meses 0 y 6-12 en el caso de Havrix®, y 0 y 6-18 meses en el caso de VAQTA®
Vacuna de la hepatitis B: recomendada en los pacientes sin evidencia de infección antigua o actual por el VHB. Se puede emplear la dosis convencional de 20 µg; sin embargo, nosotros solemos recomendar una dosis más alta (40 µg), dado que la dosis convencional tuvo peores resultados que la dosis alta para conseguir respuesta a la vacuna. Los pacientes con recuentos de CD4 > 200 células/mm^3 y virus suprimido tienen una mayor probabilidad de conseguir una respuesta adecuada a la vacuna	Tres dosis administradas en los meses 0, 1 y 6. La dosis es de 40 µg. En los pacientes vacunados se debería medir la respuesta del anticuerpo HBs después de la tercera dosis. Considere repetir la serie vacunal si no se obtiene respuesta o administrar un refuerzo si la respuesta es escasa
Vacuna de la gripe: la vacuna inactivada de la gripe se recomienda en todos los pacientes con infección por el VIH. No se recomienda administrar la vacuna de virus vivos atenuados intranasal	Vacunación anual
Toxoide tetánico: los principios son los mismos que en los pacientes VIH-negativos. En el momento del refuerzo, sustituir la vacuna Tdap de una dosis	Cada 10 años

Vacuna del virus del papiloma humano: opcional. La vacuna se podría administrar a las mujeres de 9 a 26 años, pero se podría plantear en otros colectivos. La seguridad y la inmunogenicidad en los pacientes con infección por el VIH se desconocen y están en estudio	Tres dosis administradas en los meses 0, 2 y 6
Vacuna para el meningococo: opcional. La vacuna conjugada para el meningococo se debería administrar a los pacientes con asplenia, que se exponen durante los viajes, universitarios o que viven en residencias	Dosis única, repetir cada 5 años si existe un alto riesgo
Vacuna para la polio: opcional. Está contraindicada la OPV de virus vivos. Vacune con IPV en los pacientes de alto riesgo seleccionados	La IPV se administra en tres dosis en las 0, 4-8 semanas y los 6-12 meses
Vacuna para* Haemophilus influenzae *de tipo b: opcional. La incidencia de infección Hib entre los adultos infectados por el VIH es baja. Sin embargo, en los pacientes asplénicos y aquellos con antecedentes de infecciones de repetición por este organismo se debería valorar la vacunación	Dosis única
Vacunas vivas	
Vacuna de la varicela: la vacuna de la varicela se debería administrar a los pacientes infectados por el VIH con recuentos de CD4 > 200 células/mm^3 si no existe ninguna evidencia de inmunidad a la varicela	Dos dosis en las 0 y 4-8 semanas
Vacuna frente a zóster: la vacuna está elaborada con virus de la varicela atenuado en una concentración al menos 14 veces superior a la existente en la vacuna de la varicela. Se está analizando la seguridad y la inmunogenicidad de esta vacuna en pacientes con infección por el VIH	Dosis única en pacientes con antecedentes de varicela
Vacuna MMR: la vacuna MMR debería administrarse a pacientes con infección por el VIH con recuentos de CD4 > 200 células/mm^3	Una o dos dosis (si se administran dos, el intervalo mínimo entre ambas sería de 28 días)

ADVP, adictos a drogas por vía parenteral; Hib, *Haemophilus influenzae* de tipo b; IPV, vacuna de la polio inactivada; OPV, vacuna de la polio oral; VHB, virus de la hepatitis B; VHC, virus de la hepatitis C.

COMPLICACIONES

Toxicidades de los antirretrovíricos

- **Acidosis láctica.** El cuadro clínico podría ir desde una hiperlactatemia asintomática hasta una acidosis láctica grave con hepatomegalia y esteatosis. Se han descrito frecuencias aumentadas de acidosis láctica con la administración de estavudina y didanosina. Se deberían suspender los fármacos sospechosos y aportar una asistencia de soporte. La incidencia de acidosis láctica ha disminuido con el uso de los ITIN actuales.

TABLA 12-16 SELECCIÓN DE FÁRMACOS HIPOLIPIDEMIANTES

LDL sérica por encima del umbral o 200-500 mg/dl de triglicéridos séricos, con colesterol distinto de HDL elevado

- Primera opción: pravastatina, 20-40 mg p.o. cada 24 h, o atorvastatina, 10 mg p.o. cada 24 h
- Alternativa: fluvastatina, 20-40 mg p.o. cada 24 h, rosuvastatina, 5 mg p.o. cada 24 h
- Fármacos alternativos: fibrato o niacina

Triglicéridos séricos > 500 mg/dl

- Primera opción fibratos: gemfibrocilo, 600 mg p.o. cada 12 h, o fenofibrato, 54-160 mg p.o. cada 24 h
- Alternativa a los fibratos: niacina o aceite de pescado

HDL, lipoproteínas de alta densidad; LDL, lipoproteínas de baja densidad.

- **Reacción de hipersensibilidad frente al ABC.** Los síntomas de hipersensibilidad son fiebre, exantema cutáneo, fatiga y síntomas digestivos, como náuseas, vómitos, diarrea o dolor abdominal, y respiratorios, como faringitis, disnea o tos. El ABC puede producir reacciones de hipersensibilidad mortales cuando hay una reexposición. Para evitar estas reacciones, se recomienda la detección selectiva rutinaria del alelo HLA-B*5701, cuya presencia indica un elevado riesgo de estas reacciones frente al ABC.
- **Hepatotoxicidad causada por la NVP.** La NVP puede ocasionar una hepatotoxicidad grave, que puede provocar la muerte. Las mujeres con recuentos de CD4 > 250 células/mm^3 o los hombres con recuentos de CD4 > 400 células/mm^3 muestran un mayor riesgo de sufrir hepatotoxicidad. Si se utiliza, la administración de NVP debería empezar con dosis bajas, monitorizando la función hepática de forma estrecha.
- **Nefrotoxicidad causada por el TDF.** El TDF se asocia a nefrotoxicidad, sobre todo a casos poco frecuentes de toxicidad tubular proximal (síndrome de Fanconi), lo que obliga a monitorizar con frecuencia la función renal en los casos de NC.

Complicaciones asociadas al TARc del VIH

- **Redistribución de la grasa.** La lipodistrofia y la lipohipertrofia son alteraciones en la distribución de la grasa corporal, como acumulación de la grasa visceral en el abdomen, el cuello (joroba de búfalo) y la región pélvica y/o depleción de la grasa subcutánea que provoca adelgazamiento facial o periférico. Los IP y los ITIN (estavudina, didanosina y, en menor medida, AZT) se asocian a estos cambios, aunque otros factores también pueden participar.
- **Neuropatía periférica**
  - La neuropatía asociada al VIH es una complicación neurológica frecuente de la infección por el VIH y su tratamiento. El diagnóstico es clínico y se basa en descartar otras causas de neuropatía periférica.
  - La neuropatía asociada al VIH es frecuente en la infección evolucionada cuando el recuento de CD4 es bajo y el ARN del VIH está alto. Los ITIN, como d4T, ddI y AZT, se asocian a este proceso.
  - Cuando la aparición de la neuropatía es reciente, la optimización del TARc podría mejorar en cierta medida los síntomas.
  - El tratamiento es básicamente sintomático y consiste en lamotrigina, gabapentina y antidepresivos (amitriptilina, duloxetina y venlafaxina).
- **Enfermedad cardiovascular** asociada a la infección por el VIH y el TARc
  - Algunos estudios observacionales han demostrado una frecuencia más elevada de enfermedad cardiovascular en los pacientes con infección por el VIH.
  - Algunos antirretrovíricos se asocian a un aumento del riesgo cardiovascular en estudios observacionales. Estos estudios han demostrado un mayor efecto aterógeno de algunos antirretrovíricos.
  - El ABC se asocia a un mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares. Algunos expertos evitan administrar este fármaco a los pacientes con un perfil de alto riesgo cardiovascular basal. El LPV, el fosamprenavir y el indinavir se pueden asociar a un riesgo cardiovascular aumentado con el uso acumulado.
- **Dislipidemia** asociada a la infección por el VIH y el TARc. La dislipidemia es frecuente en los enfermos infectados por el VIH (tabla 12-16 sobre recomendaciones terapéuticas).[8] Es frecuente encontrar alteraciones lipídicas en pacientes con el VIH independientemente del TARc. Diversos antirretrovíricos pueden inducir patrones variables de alteración lipídica, como la hipertrigliceridemia asociada a muchos IP o el aumento de lipoproteínas de baja densidad en relación con la estavudina. Algunos ITIN son «neutrales para los lípidos».

Complicaciones asociadas al VIH

- **Nefropatía asociada al VIH** (NAVIH)
  - La NAVIH se caracteriza por una disfunción renal rápidamente progresiva con proteinuria masiva (1-3 g/día o más). En la biopsia renal se aprecia una

glomeruloesclerosis focal y segmentaria. Los factores de riesgo son el origen africano, la diabetes, la hipertensión, la infección por hepatitis C y el recuento de CD4 < 200 células/mm^3, así como una concentración de copias de ARN del VIH > 4 000 copias/ml.
  - El TARc puede detener la progresión cuando se inicia de forma precoz; los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina pueden ser eficaces, aunque no se han realizado ensayos clínicos aleatorizados controlados prospectivos.
- **Trastornos neurocognitivos asociados al VIH** (TCAVIH)
  - El uso generalizado del TARc ha reducido la prevalencia de demencia asociada al VIH, pero han aumentado los trastornos neurocognitivos menos graves, dado que los pacientes viven más tiempo.
  - Los pacientes con formas leves de TCAVIH pueden referir dificultades leves para concentrarse, mantener la atención y alteraciones de memoria, aunque la exploración neurológica no revela alteraciones. No está claro si el TCAVIH mejorará al introducir un TARc que penetre mejor en el sistema nervioso central.
- **Trombocitopenia asociada al VIH.** La trombocitopenia asociada al VIH primaria puede ser la manifestación inicial de la infección en un 10 % de los casos. Se parece a la púrpura trombocitopénica idiopática. Un inicio a tiempo del TARc revierte la trombocitopenia asociada al VIH.

OBSERVACIÓN/SEGUIMIENTO

- Se deberían monitorizar de forma estrecha el recuento de CD4 y la concentración de ARN del VIH, preferiblemente a las 6-8 semanas de iniciar el TARc y, de forma rutinaria, 3-4 veces anuales. El objetivo del tratamiento prolongado es suprimir el VIH por debajo del nivel de detección y reconstituir el recuento de CD4.
- Fracaso del tratamiento. Se define fracaso del tratamiento como una respuesta subóptima al TARc. Entre los motivos de este fracaso se cuentan un mal cumplimiento, la tolerabilidad de los fármacos y las interacciones farmacológicas.
- **Fracaso virológico.** Se define el fracaso virológico como la incapacidad de conseguir o mantener unas concentraciones de ARN del VIH por debajo del límite de detección (< 20 copias/ml).
  - Respuesta virológica incompleta: dos determinaciones consecutivas de ARN del VIH en plasma > 200 copias/ml tras administrar 24 semanas de TARc.
  - Rebote virológico: detección de ARN del VIH tras una supresión virológica completa.
  - Se deberían revisar los regímenes virológicos y realizar pruebas de genotipos de resistencia mientras el paciente sigue tomando el régimen al que no está respondiendo.

- **Fracaso inmunológico.** Se define el fracaso inmunológico como la incapacidad de conseguir y mantener una respuesta adecuada de los linfocitos CD4 a pesar de la supresión virológica, pero resulta complicado establecer un punto de corte concreto. Es típico que los recuentos de linfocitos CD4 aumenten 100-150 células/mm^3 en las personas que nunca han tomado antirretrovíricos. No existe consenso sobre el tratamiento del fracaso inmunológico ni tampoco está claro que el ajuste del régimen de TARc marque ninguna diferencia.

RESULTADO/PRONÓSTICO

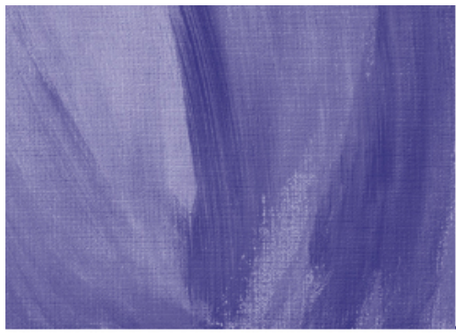
- La mortalidad sigue disminuyendo con el uso generalizado del potente TARc, que consigue una supresión virológica duradera y reconstitución del sistema inmunitario. **La esperanza de vida de la infección por el VIH se puede comparar ahora con la de cualquier enfermedad crónica.**
- Cada vez más porcentaje de las muertes de los pacientes infectados por el VIH se atribuyen a otras causas, como tumores malignos, infección por el VHC o enfermedad cardiovascular.
- La infección por el VIH puede asociarse a un envejecimiento acelerado. No está claro si esto se debe a una respuesta inflamatoria crónica inducida por el VIH o a la toxicidad del TARc.

RECURSOS ADICIONALES

- Guía de tratamiento del VIH disponible en http://aidsinfo.nih.gov/ (último acceso: 7 de mayo de 2012).
- Base de conocimientos sobre el VIH y base de datos sobre interacciones farmacológicas: http://hivinsite.ucsf.edu/ (último acceso: 7 de mayo de 2012).
- Algoritmo de interpretación de las resistencias en el VIH: http://hivdb.stanford.edu/ (último acceso: 7 de mayo de 2012).
- Algoritmo de interpretación del genotipo y recomendaciones terapéuticas en IAS-USA: http://www.iasusa.org/ (último acceso: 7 de mayo de 2012).
- Diagramas de interacción farmacológica: http://www.hiv-druginteractions.org/ (último acceso: 7 de mayo de 2012).
- Recomendaciones para la asistencia primaria del VIH: http://www.hivma.org/ (último acceso: 7 de mayo de 2012).
- Recurso útil para los pacientes: www.thebody.com (último acceso: 7 de mayo de 2012), www.aidsmed.com (último acceso, el 7 de mayo de 2012), www.avert.org/ (último acceso: 7 de mayo de 2012).

BIBLIOGRAFÍA

1. Thompson MA, Aberg JA, Cahn P, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA.* 2010;304:321-333.
2. Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med.* 2009;360:1815-1826.
3. El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, et al. CD4+ count-guided interruption of anti-retroviral treatment. *N Engl J Med.* 2006;355:2283-2296.
4. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. December 1, 2009; 1-161. http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf. Accessed May 7, 2012.
5. Huang L, Quartin A, Jones D, Havlir DV. Intensive care of patients with HIV infection. *N Engl J Med.* 2006;355:173-181.
6. Zolopa A, Andersen J, Powderly W, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS One.* 2009;4(5):e5575.
7. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. September 14, 2011; 1-207. http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/Perinatal-GL.pdf. Accessed May 7, 2012.
8. Dubé MP, Stein JH, Aberg JA, et al. Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy: recommendations of the HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis.* 2003;37(5): 613-627.



Infecciones oportunistas asociadas al VIH

13

Toshibumi Taniguchi y Jessica R. Grubb

- En la enfermedad progresiva por el VIH se produce una inmunodepresión, que determina una reducción del recuento de linfocitos T CD4 y un marcado aumento del riesgo de infecciones oportunistas (IO).
- Con el uso más frecuente del potente tratamiento antirretrovírico combinado (TARc), la incidencia de IO ha disminuido, lo que ha redundado en una mejoría notable de la supervivencia.
- Las IO se siguen encontrando en los pacientes con sida avanzado y en los que no cumplen la reconstitución con TARc o no responden a ella.
- La profilaxis frente a las IO se puede clasificar en primaria y secundaria. La profilaxis primaria comienza antes de la IO. El inicio depende del nivel de inmunodepresión (tabla 13-1). La profilaxis secundaria se inicia tras el tratamiento de un episodio infeccioso.
- **El síndrome inflamatorio por reconstitución inmunitaria (SIRI)** alude a los hallazgos clínicos que se asocian a la reconstitución inmunitaria en los pacientes con una enfermedad por el VIH evolucionada, que sufren un empeoramiento paradójico de una IO de base tras comenzar el TARc. La progresión de una IO conocida, la aparición de nuevas IO y la toxicidad farmacológica pueden dificultar el diagnóstico del SIRI. Si se produce un SIRI, el TAR se debería mantener salvo que existan motivos para interrumpirlo (p. ej., enfermedad con riesgo de muerte o riesgo de secuelas permanentes). La adición de dosis bajas de corticoesteroides puede reducir la intensidad de la inflamación.
- Momento de inicio del TARc con IO activas.
  El AIDS Clinical Trials Group (ACTG) A5164 demostró un beneficio de supervivencia en los pacientes que iniciaron el TARc tras 2 semanas de tratamiento de una IO, salvo la tuberculosis (TB).[1] Otros estudios sugieren también beneficios sobre la supervivencia cuando los pacientes reciben tratamiento en fases precoces de la TB frente a las tardías.[2,3] Algunos expertos recomiendan iniciar el TARc inmediatamente después de

comenzar el tratamiento de las IO, mientras que otros sugieren esperar unos días para que los pacientes se estabilicen.

INFECCIONES MICÓTICAS

NEUMONÍA POR *PNEUMOCYSTIS*

PRINCIPIOS GENERALES

- La neumonía por *Pneumocystis* (NP) es una infección micótica causada por *Pneumocystis jirovecii.*
- Antes de que se empleara el TARc y la profilaxis primaria frente a la NP, se producía esta enfermedad en un 70-80 % de los pacientes con sida. La incidencia de NP se ha reducido de forma espectacular, aunque sigue siendo una de las IO más frecuentes en la enfermedad por el VIH avanzada.
- Los factores de riesgo son un recuento de CD4 < 200 células/mm^3, antecedentes de candidiasis orofaríngea o NP previa.

TABLA 13-1 PROFILAXIS PRIMARIA DE LAS INFECCIONES OPORTUNISTAS FRECUENTES

Infección oportunista	Indicación de profilaxis	Fármacos	Suspensión de la profilaxis
Neumonía por *Pneumocystis*	CD4 < 200 células/mm^3 o candidiasis orofaríngea o CD4 < 14 %	TMP-SMX DS p.o. cada 24 h o tres veces a la semana Alternativas: dapsona, 100 mg p.o. cada 24 h Atovacuona, 1 500 mg p.o. cada 24 h	CD4 > 200 células/mm^3 durante > 3 meses
Toxoplasmosis	CD4 < 100 células/mm^3 y anticuerpos IgG frente a *Toxoplasma* positivos	TMP-SMX DS p.o. cada 24 h Alternativas: dapsona, 200 mg p.o. una vez a la semana, + pirimetamina, 50 mg p.o. una vez a la semana, + leucovorina, 25 mg p.o. una vez a la semana Atovacuona, 1 500 mg p.o. una vez al día +/– (pirimetamina, 25 mg p.o. una vez al día + leucovorina, 10 mg p.o. una vez al día)	CD4 > 200 células/mm^3 durante > 3 meses
MAC	CD4 < 50 células/mm^3 tras descartar infección activa por MAC	Azitromicina, 1 200 mg p.o. una vez a la semana Alternativas: claritromicina, rifabutina (descartar TB activa)	CD4 > 100 células/mm^3 durante > 3 meses

MAC, complejo *Mycobacterium avium;* TMP-SMX, trimetoprima-sulfametoxazol.

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

- Los síntomas suelen llevar semanas y pueden incluir fatiga progresiva, disnea de esfuerzo, tos no productiva, fiebre, dolor torácico de tipo pleurítico e hipoxemia.

- La exploración pulmonar suele ser normal, aunque se pueden auscultar estertores bibasales finos. Se puede observar una reducción de la saturación de oxígeno con el esfuerzo.

Pruebas diagnósticas

- La **lactato deshidrogenasa** (LDH) puede estar aumentada, pero es inespecífica y la sensibilidad depende de la gravedad de la neumopatía. La gasometría arterial ayuda a decidir el ingreso hospitalario del paciente, si se debe administrar corticoesteroides adyuvantes o a valorar la respuesta al tratamiento. Se está investigando el uso de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).
- Las **radiografías de tórax** son inicialmente normales hasta en un 25 % de los casos. Las alteraciones más frecuentes son infiltrados difusos, bilaterales, intersticiales o alveolares, que progresan desde la región perihiliar a la periférica. Los neumatoceles se asocian a la enfermedad indolente prolongada y predisponen al neumotórax. En los pacientes con riesgo alto de NP y radiografía de tórax normal, la **TC de alta resolución torácica** puede mostrar opacidades en vidrio esmerilado.
- El diagnóstico de la NP depende de la **identificación microscópica** de los quistes y/o trofozoítos en muestras respiratorias teñidas.
  - Se suele intentar un esputo inducido, seguido de broncoscopia con lavado broncoalveolar (BAL), con o sin biopsias transbronquiales.
  - La sensibilidad del esputo inducido depende de la calidad de la muestra y experiencia del laboratorio, por lo que el **BAL se convierte en la prueba diagnóstica de elección** para obtener muestras adecuadas.
  - Las muestras se pueden teñir con plata metenamina o azul de toluidina o Giemsa, pero la técnica que con más frecuencia se emplea es **la tinción directa con anticuerpos fluorescentes.**

TRATAMIENTO

- La duración del tratamiento es de 21 días, pero la respuesta es gradual. Se recomienda trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX) como primera línea en la NP (tabla 13-2).

TABLA 13-2 TRATAMIENTO DE LA NEUMONÍA POR *PNEUMOCYSTIS*

Paciente sin enfermedad aguda (capaz de tomar fármacos orales, $PAO_2 > 70$ mmHg)

- TMP-SMX, dos comprimidos DS p.o. cada 8 h.

Enfermedad aguda (incapaz de tomar fármacos orales, $PAO_2 < 70$ mmHg)

- TMP-SMX (5 mg/kg de componente de TMP diario) intravenoso cada 6-8 h.
- Se administra prednisona en dosis decrecientes cuando $Pao_2 < 70$ mmHg o gradiente alveoloarterial de oxígeno > 35 mmHg. Se administra prednisona, 40 mg p.o. cada 12 h durante 5 días, luego 40 mg p.o. cada 24 h durante otros 5 días y 20 mg p.o. cada 24 h durante 11 días. (Si no es posible administrar fármacos orales, se puede emplear metilprednisolona i.v. a una dosis 75 % de la descrita para prednisona.)

Regímenes alternativos

- Clindamicina, 600 mg i.v. cada 8 h (o 300-450 mg p.o. cada 6 h), más primaquina, 30 mg p.o. cada 24 h.
- Atovacuona, 750 mg p.o. cada 12 h. Solo para casos de NP de gravedad leve a moderada.
- Pentamidina, 4 (mg/kg)/día i.v. cada 24 h. Las reacciones adversas pueden amenazar la vida y pueden incluir pancreatitis, hipotensión, hipoglucemia, insuficiencia renal, arritmias cardíacas (incluidas *torsades de pointes*).

Profilaxis secundaria

- Se debería administrar TMP-SMX cuando se complete el tratamiento de la NP. El régimen es el mismo empleado como profilaxis primaria.
- La profilaxis secundaria se puede suspender cuando el recuento de CD4 > 200 células/mm^3 durante más de 3 meses.

NP, neumonía por *Pneumocystis;* TMP-SMX, trimetoprima-sulfametoxazol.

- Se debería descartar una deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa antes de iniciar el tratamiento con dapsona o primaquina para evitar una anemia hemolítica grave.
- TMP-SMX sigue siendo el fármaco de elección en las gestantes.
- Se han encontrado algunas evidencias de transmisión persona a persona de *P. jirovecii,* pero no existen claras pruebas de beneficio por aislar a los pacientes con una NP.[4]

CANDIDIASIS

PRINCIPIOS GENERALES

- **La candidiasis orofaríngea es la IO más frecuente en pacientes infectados por el VIH.** Se suele encontrar en pacientes con recuentos de CD4 < 200 células/mm^3.
- *Candida albicans* es el patógeno más frecuente, aunque se han descrito casos por *Candida tropicalis, Candida krusei* y *Candida dubliniensis.*
- Las infecciones por *Candida glabrata* y *Candida parapsilosis* suelen afectar a pacientes con exposición previa a antimicóticos.

DIAGNÓSTICO

- **Candidiasis orofaríngea.** Los pacientes refieren dolor urente en la boca y alteración de la sensibilidad gustativa. El muguet es una placa blanca cremosa, que se puede desprender, localizada en cualquier superficie de la mucosa oral. Estas placas tienen una base eritematosa al rasparlas.
- **Candidiasis esofágica.** Los pacientes pueden referir disfagia u odinofagia, con o sin lesiones orofaríngeas. El diagnóstico se establece mediante la visualización directa del esófago en endoscopia. **Se trata de un trastorno que define el sida.**
- **Candidiasis vulvovaginal.** Las pacientes consultan por picor, eritema vaginal con leucorrea, dispareunia, disuria y eritema de los labios y la vulva.

TRATAMIENTO

- **Candidiasis orofaríngea.** Los pacientes responden bien al **tratamiento con antimicóticos tópicos.** Se pueden emplear los caramelos de clotrimazol oral (10 mg 5 veces al día) o la suspensión de nistatina oral (500 000 unidades/5 ml cuatro veces diarias). Los pacientes con una enfermedad moderada a grave, infecciones de repetición e inmunodepresión avanzada (CD4 < 100 células/mm^3) deberían recibir **azoles orales** (fluconazol, 200 mg como dosis de carga, seguidos de 100-200 mg cada 24 h durante 7-14 días tras la mejoría clínica).
- **Candidiasis esofágica.** Se recomienda administrar **fluconazol** (dosis de carga de 400 mg seguidos de 200-400 mg p.o. o i.v. cada 24 h) en la candidiasis esofágica. Los pacientes que no responden a este fármaco en 1 semana pueden cambiarse a voriconazol o posaconazol (tratamiento oral) o equinocandinas (p. ej., caspofungina) si se necesita tratamiento i.v. Otra opción es la amfotericina B, pero su toxicidad limita el uso. Las gestantes deberían recibir este último fármaco, dado que los azoles son teratógenos; no se dispone de datos de seguridad sobre las equinocandinas.
- **Candidiasis vulvovaginal.** Se usa el **tratamiento con antimicóticos tópicos,** como clotrimazol, miconazol, butoconazol o tioconazol. El **fluconazol oral** en dosis única de 150 mg también resulta eficaz. Los casos complicados pueden necesitar tratamiento

prolongado con fármacos tópicos durante > 7 días o con dos dosis de 150 mg de fluconazol separadas entre sí 72 h.

CRIPTOCOCOSIS

PRINCIPIOS GENERALES

- La infección por criptococos es la infección micótica sistémica más frecuente en pacientes infectados por el VIH.
- Aunque la enfermedad por criptococos puede producirse con cualquier recuento de CD4, más del 75 % de las meningitis criptocócicas afectan a pacientes con recuentos de CD4 < 50 células/mm^3.

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

- La **meningitis criptocócica** sigue una evolución indolente y en general es una manifestación de la enfermedad diseminada. Los síntomas son cefalea, malestar y fiebre prolongada. Es infrecuente la irritación meníngea. La cefalea suele empeorar al estornudar o toser.
- También pueden aparecer síntomas pulmonares con una radiografía de tórax alterada y prostatitis; la próstata puede servir como nido para las recaídas.
- Otras posibles afectaciones extraneurales son las articulaciones, la cavidad oral, el pericardio, el miocardio, la piel, el mediastino y el aparato genitourinario.

Pruebas diagnósticas

- El cultivo del líquido cefalorraquídeo (LCR) positivo para *Cryptococcus neoformans* es la prueba de referencia. Es precisa la punción lumbar.
- Los estudios de imagen cerebrales se obtienen antes de la punción lumbar y pueden mostrar atrofia y aumento de tamaño ventricular.
- La prueba de aglutinación con látex para el **antígeno de polisacáridos del criptococo** es muy sensible y específica tanto en suero como en LCR.
- Si el antígeno de criptococo sérico es positivo en un caso sospechoso, se debe seguir realizando la punción lumbar. Se debería medir siempre la presión de apertura, que tiene importancia pronóstica. El aumento de la presión intracraneal puede obligar a repetir el drenaje del LCR.

TRATAMIENTO

- El tratamiento convencional es **amfotericina B,** 0,7-1 mg/kg al día i.v. (formulación lipídica de amfotericina, 4-6 mg/kg al día i.v.), más **flucitosina** (5-FC), 100 mg/kg al día p.o. dividido en cuatro dosis durante 2 semanas (tratamiento de inducción), seguido de **fluconazol,** 400 mg p.o. cada 24 h durante 8 semanas (tratamiento de consolidación).
- Se debería monitorizar la concentración de flucitosina para evitar la toxicidad; la concentración máxima a las 2 h de recibir la dosis no debería superar 75 µg/ml.
- Se necesita un estrecho seguimiento para descartar cualquier signo clínico de hipertensión o cuando la presión intracraneal sea > 25 cmH_2O. Un abordaje sería extraer el volumen de LCR que reduzca a la mitad la presión de apertura (típicamente 20-30 ml).
- En los pacientes que no toleran la amfotericina B, se puede emplear fluconazol, 400-800 mg diarios (p.o. o i.v.), más flucitosina, 100 mg/kg al día p.o. divididos en cuatro dosis durante 4-6 semanas.
- Tras completar el tratamiento, se debería administrar **profilaxis secundaria** con fluconazol, 200 mg p.o. cada 24 h. Se puede suspender cuando el recuento de CD4 > 200 células/mm^3 durante > 6 meses.

CONSIDERACIONES ESPECIALES

- Se sigue debatiendo cuál es el momento óptimo para administrar TARc en los pacientes infectados por el VIH que presentan una meningitis criptocócica. El ACTG A5164 demostró beneficios para la supervivencia al comenzar el tratamiento TARc de forma precoz (en 2 semanas). Sin embargo, otro estudio realizado en Zimbabue reveló un aumento de la mortalidad al iniciar el TARc durante las primeras 72 h posteriores al diagnóstico de meningitis criptocócica.[5] Se necesitan más estudios.
- En los pacientes asintomáticos con un antígeno de criptococo positivo en suero se deberían solicitar hemocultivos y realizar una punción lumbar. Si el LCR es positivo, el paciente debería recibir tratamiento de su meningitis. Si es negativo, el paciente debería recibir 400 mg de fluconazol oral cada 24 h hasta que el recuento de CD4 > 100 células/mm^3 durante 3 meses.

HISTOPLASMOSIS

PRINCIPIOS GENERALES

- En la época previa al TARc, la histoplasmosis afectaba a un 5 % de los pacientes infectados por el VIH en las regiones endémicas (valles de los ríos Ohio y Mississippi). Casi todos los casos estaban diseminados en el momento del diagnóstico.
- La incidencia se ha reducido de forma espectacular desde la introducción del TARc, pero los pacientes de regiones endémicas con recuentos de CD4 < 100 células/mm^3 muestran un aumento del riesgo de histoplasmosis.
- La diseminación puede producirse por infección primaria o por reactivación de *Histoplasma capsulatum.*

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

- Se producen fiebre, síntomas respiratorios y pérdida de peso.
- Pueden encontrarse hepatoesplenomegalia, adenopatías y lesiones cutáneas.
- Se describe enfermedad neurológica en un 10 % de las histoplasmosis diseminadas que debutan como una meningitis subaguda o lesiones cerebrales focales.
- La enfermedad diseminada puede producir un síndrome parecido a una sepsis y un síndrome de dificultad respiratoria aguda. También puede provocar una insuficiencia suprarrenal.

Pruebas diagnósticas

- La radiografía de tórax en el momento de presentación muestra infiltrados de aspecto rayado, aunque en un 50 % de los casos será normal.
- Un aumento de la LDH (> 600 unidades/l) puede sugerir histoplasmosis en pacientes con fiebre persistente.
- El diagnóstico se establece aislando *H. capsulatum* en la sangre, médula ósea, tejido pulmonar o ganglios linfáticos.
- La sensibilidad de las pruebas serológicas puede disminuir con la inmunodepresión profunda. Es posible el diagnóstico rápido de una histoplasmosis diseminada usando el antígeno polisacárido en la orina (sensibilidad del 90 %) y la sangre (sensibilidad del 75 %); sin embargo, existe reactividad cruzada con los antígenos de *Penicillium marneffei, Paracoccidioides brasiliensis* y *Blastomyces dermatitidis.* La monitorización de las concentraciones de antígeno permite detectar la recaída precoz.

TRATAMIENTO

- El tratamiento convencional es **itraconazol.** Se pueden ver detalles adicionales en *«Histoplasma capsulatum»,* en el capítulo 15.

- Se deberían monitorizar las concentraciones de itraconazol para conseguir un tratamiento óptimo. La concentración sérica de itraconazol + hidroxiitraconazol debería ser > 1 µg/ml.
- Es posible suspender la profilaxis secundaria tras más de 12 meses de tratamiento con itraconazol, cuando los hemocultivos sean negativos, cuando el antígeno de *Histoplasma* en suero sea < 2 unidades, cuando el recuento de CD4 sea > 150 células/mm^3 y cuando el paciente lleve > 6 meses recibiendo TAR. La profilaxis secundaria debería reiniciarse cuando el recuento de CD4 disminuya < 150 células/mm^3.

COCCIDIOIDOMICOSIS

PRINCIPIOS GENERALES

- *Coccidioides immitis* y *Coccidioides posadasii* son hongos dimorfos que viven en el suelo.
- La mayor parte de los casos de pacientes VIH-positivos se localizan en áreas endémicas (parte suroccidental de Estados Unidos, norte de México y áreas de América Central y de América del Sur).

DIAGNÓSTICO

- Los principales síndromes clínicos son neumonía, alteraciones cutáneas, meningitis y afectación ganglionar o hepática.
- Los pacientes pueden estar asintomáticos y tener una serología para coccidioides positiva.
- Puede aparecer una neumonía focal en pacientes con recuentos de CD4 > 250 células/mm^3, mientras que otras manifestaciones solo se describen cuando el recuento de CD4 es menor.
- El diagnóstico se confirma cultivando el microorganismo o demostrando la típica esférula en el estudio histológico del tejido afectado.
- Las pruebas serológicas son específicas y tienden a reflejar una enfermedad activa, aunque son positivas con menor frecuencia en pacientes con recuentos de CD4 bajos.
- El anticuerpo IgG con fijación de complemento se detecta a menudo en el LCR de la meningitis por coccidioides.

TRATAMIENTO

- El tratamiento convencional es amfotericina B o un antimicótico de tipo azol. Véase *«Coccidioides immitis»* en el capítulo 15.
- Es posible interrumpir la profilaxis secundaria en la infección leve si el tratamiento ha durado > 12 meses, los recuentos de CD4 son > 250 células/mm^3 y el paciente recibe TARc.
- A diferencia de lo que sucede en la histoplasmosis y la criptococosis, la profilaxis de la infección grave y la meningitis se debería mantener de forma indefinida independientemente del recuento de CD4.

INFECCIONES BACTERIANAS

COMPLEJO *MYCOBACTERIUM AVIUM*

PRINCIPIOS GENERALES

- La infección diseminada por el complejo *Mycobacterium avium* (CMA) es una IO importante en pacientes con una infección avanzada por el VIH (recuentos de CD4 < 50 células/mm^3).
- Se puede producir una infección localizada por CMA con recuentos más altos de CD4, especialmente en los pacientes que tienen una reconstitución inmunitaria por el TARc.

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

- Los síntomas de la infección diseminada por CMA son inespecíficos, destacando por su frecuencia la fiebre y el malestar. Otros hallazgos son sudoración nocturna, dolor abdominal, organomegalia, adenopatías, diarrea y pérdida de peso.
- Se puede desarrollar una linfadenopatía inflamatoria focal poco tiempo después de iniciar el TARc.

Pruebas diagnósticas

- Los trastornos analíticos más frecuentes son anemia, neutropenia y aumento de la fosfatasa alcalina.
- El diagnóstico se establece cultivando el microorganismo de la sangre o la médula ósea, aunque en ocasiones el microorganismo tarda semanas en crecer. Los hemocultivos con medios especiales (sistemas BACTEC o DuPont Isolator) consiguen la máxima sensibilidad.

- Mediante sondas de ADN específicas para MAC se puede diferenciar en horas MAC de otras micobacterias cuando hay suficiente crecimiento de micobacterias en caldo o agar.
- Cuando existe una elevada sospecha de infección diseminada por el CMA, pero los hemocultivos son negativos, la biopsia de médula, hígado o ganglio pueden mostrar bacilos acidorresistentes o granulomas.

TRATAMIENTO

- Es necesario un tratamiento combinado para reducir el riesgo de resistencias bacterianas (tabla 13-3).
- Los fármacos recomendados son **claritromicina,** 500 mg p.o. cada 12 h (o bien una fórmula de liberación prolongada de claritromicina de la que se administran 1 000 mg p.o. en una dosis diaria) y **etambutol,** 15 mg/kg p.o. cada 24 h.[6]
- Puede ser beneficioso añadir **rifabutina,** 300 mg p.o. en una dosis diaria, aunque los médicos deberían evaluar posibles interacciones con otros fármacos. La administración simultánea de rifabutina y claritromicina puede aumentar las concentraciones de la primera y reducir los de la segunda. Esta combinación puede ser causa de una uveítis.
- En los pacientes que no toleran la claritromicina se pueden emplear en su lugar 500-600 mg de azitromicina p.o. cada 24 h. Sin embargo, algunos estudios indican que la azitromicina es peor que claritromicina.[7] La adición de un tercer o cuarto fármaco se puede valorar en los casos graves.

TABLA 13-3 TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS

Tratamiento de la TB activa susceptible a fármacos		
Fase inicial (2 meses)		
INH + (RIF o RFB) + PZA + EMB	TB pulmonar	6 meses
(Si la susceptibilidad a fármacos muestra sensibilidad a INH y RIF y PZA, se podría suspender EMB antes de completar los 2 meses de tratamiento)	TB pulmonar con lesiones cavitadas pulmonares y cultivo positivo tras 2 meses de tratamiento de la TB	9 meses
Fase de continuación		
INH + (RIF o RFB) una vez al día o tres veces a la semana o dos veces a la semana (si recuento de CD4 > 100 células/mm^3)	TB extrapulmonar con infección del SNC, huesos o articulaciones	9-12 meses
	TB extrapulmonar a otros niveles	6-9 meses
Tratamiento de la TB activa resistente a fármacos		
Resistencia a INH	(RIF o RFB) + EMB + PZA	6 meses
	(RIF o RFB) + EMB	12 meses
	FQ puede reforzar el régimen en pacientes con enfermedad extensa	
Resistencia a rifampicina	INH + PZA + EMB + FQ durante 2 meses, seguidos de 10-16 meses de INH + EMB + FQ	12-18 meses
	Se puede incluir amikacina o capreomicina durante los 2-3 primeros meses en pacientes con resistencia a rifampicina y enfermedad grave	
TB RMF o ERF		
Se debería individualizar el tratamiento según el patrón de resistencia		

EMB, etambutol; ERF, extensamente resistente a fármacos; FQ, fluoroquinolonas; INH, isoniazida; PZA, pirazinamida; RFB, rifabutina; RIF, rifampicina; RMF, resistente a múltiples fármacos; SNC, sistema nervioso central; TB, tuberculosis.

- Si el paciente no consigue la reconstitución inmunitaria, el tratamiento será de por vida. Tras la reconstitución inmunitaria, se recomienda administrar al menos 12 meses de tratamiento para el CMA y 6 meses de reconstitución inmunitaria (CD4 > 100 células/mm^3).

MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

PRINCIPIOS GENERALES

- Los pacientes infectados por el VIH tienen un riesgo notablemente aumentado de desarrollar una TB independientemente del recuento de CD4.
- Tras la seroconversión del VIH, se produce una rápida depleción de los linfocitos T colaboradores específicos para la TB.
- **La TB es la principal causa de muertes relacionadas con el sida en todo el mundo,** sobre todo en el África subsahariana. La aparición de TB resistente a fármacos aumenta todavía más la mortalidad.

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

- La presentación clínica depende del grado de inmunodepresión. Los pacientes con recuentos más altos de CD4 (> 200-300 células/mm^3) tendrán la TB clásica con lesiones pulmonares cavitadas apicales, síntomas respiratorios, fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso.
- Cuando la inmunidad desaparece, resultan más frecuentes los rasgos atípicos en la radiografía de tórax y la TB extrapulmonar.
- La afectación extrapulmonar más frecuente se localiza en la sangre y los ganglios extratorácicos, seguidos de la médula ósea, el aparato genitourinario y el sistema nervioso central (SNC).

Pruebas diagnósticas

- El diagnóstico exige cultivos de *Mycobacterium tuberculosis* a partir de las muestras adecuadas.
- La sensibilidad de la presencia de bacilos acidorresistentes (BAR) en el frotis de esputo es aproximadamente del 50 % en los pacientes con el VIH.
- Se ha conseguido una detección más rápida del crecimiento gracias a algunos métodos de cultivo líquido más novedosos, como BACTEC y MIGIT. Las pruebas de amplificación de los ácidos nucleicos (PAAN) se emplean para la detección rápida de la TB en pacientes con BAR en los frotis. En los pacientes que no tienen BAR, la sensibilidad de las pruebas PAAN es baja, por lo que los resultados positivos deberían ser interpretados con cuidado.
- Los estudios de susceptibilidad a fármacos ayudan a orientar el tratamiento y reducir la transmisión de TB resistente a fármacos.

- Se deberían obtener radiografías de tórax; la afectación de los campos superiores de los pulmones y la cavitación pulmonar son datos sugestivos de TB.

TRATAMIENTO

Tuberculosis primaria

- Véanse los detalles sobre el tratamiento de la TB en el apartado «Tuberculosis» del capítulo 5.
- Se sigue discutiendo cuál es el momento óptimo para comenzar el TAR en los pacientes con una infección activa por TB, aunque algunos datos sugieren que se obtienen beneficios para la supervivencia comenzando el TAR poco tiempo después de iniciar el tratamiento de la TB.
- Existen importantes interacciones farmacológicas, que se deben plantear en los pacientes infectados por el VIH con TB. Cuando sea posible, se debería sustituir la rifabutina, porque la potente inducción del citocromo P450 CYP3A asociada a las rifampicinas reduce la concentración de inhibidores de la proteasa y de la transcriptasa inversa de tipo no nucleósido.
- Se recomienda el tratamiento bajo observación directa de todos los pacientes con el VIH tratados por una TB activa.

Tuberculosis latente

- En todos los pacientes infectados por el VIH se deberían realizar pruebas para descartar una infección TB latente (ITBL) cuando se diagnostica el VIH y, posteriormente, una vez al año.

TABLA 13-4 AJUSTE DE LA DOSIS CUANDO SE EMPLEAN RIFABUTINA/ RIFAMPICINA Y TAR CONCURRENTE	
TAR	**Ajuste de la dosis en relación con rifabutina**
Inhibidores de la proteasa reforzados	Reduzca la dosis de rifabutina a 150 mg p.o. tres veces a la semana o 150 mg p.o. días alternos
EFV	Aumente la rifabutina a 450-600 mg p.o. una vez al día
NVP y ETR	No es necesario ajustar la dosis de rifabutina
ETR coadministrado con inhibidores de la proteasa reforzados	No utilice rifabutina
RAL y MVC	En estudio
TAR	**Ajuste de la dosis en relación con rifampicina**
Inhibidores de la proteasa reforzados	No utilice rifampicina
EFV	Aumente el EFV a 800 mg p.o. cada 24 h

EFV, efavirenz; ETR, etravirina; MVC, maraviroc; NVP, nevirapina; RAL, raltegravir; TAR, tratamiento antirretrovírico.

- El diagnóstico de ITBL se establece a partir del resultado de la prueba de tuberculina cutánea (PPD): **una induración > 5 mm se considera positiva.**
- La prueba de liberación con interferón γ es otro estudio cuya especificidad es mejor que la de la PPD.[8]
- En cualquier paciente infectado por el VIH, se debería tratar la ITBL tras descartar una TB activa.
- El tratamiento consiste en isoniazida (INH), 300 mg p.o. diarios o 900 mg p.o. dos veces a la semana (ambos con 50 mg de piridoxina p.o. cada 24 h) durante 9 meses.
- En pacientes que no toleran la INH, se pueden administrar rifampicina, 600 mg p.o. cada 24 h, o rifabutina (dosis ajustada en función del TAR concomitante; tabla 13-4) durante 4 meses.
- Se recomienda consultar con las autoridades de salud pública en casos de exposición conocida a TB resistente a fármacos.

SÍFILIS

- Véase el apartado «Sífilis» del capítulo 11, con información sobre el diagnóstico y las recomendaciones terapéuticas.

- La presentación de la sífilis en los pacientes infectados por el VIH puede ser atípica, con más afectación orgánica, exantemas atípicos y progresión rápida a la neurosífilis.
- La sífilis primaria en pacientes con el VIH puede manifestarse con el chancro clásico, un nódulo indoloro que se ulcera con rapidez, o bien con chancros múltiples o atípicos. La lesión primaria puede faltar o pasar desapercibida. Se describe una progresión más rápida a sífilis secundaria en los pacientes infectados por el VIH, sobre todo en aquellos con inmunodepresión avanzada.
- La neurosífilis puede producirse en cualquier fase de la sífilis y puede ser asintomática. Se debería valorar el estudio del LCR en los pacientes con síntomas neurológicos o en aquellos casos de cualquier estadio de sífilis que tengan alguna de estas características: reagina plasmática rápida sérica > 1:32 o recuento de CD4 < 350 células/mm^3. La prueba VDRL del LCR es específica, pero no sensible, por lo que un resultado negativo no descarta el diagnóstico de neurosífilis.

BARTONELOSIS

PRINCIPIOS GENERALES

- Las especies de *Bartonella* pueden producir una amplia gama de infecciones, que son la enfermedad por arañazo de gato, la endocarditis, la angiomatosis bacilar (AB) y la peliosis hepática bacilar (PB). Estas dos últimas enfermedades solo se describen en inmunodeprimidos.
- La AB es una lesión proliferativa vascular única ocasionada por *Bartonella quintana* o *Bartonella henselae* y suele afectar a pacientes con una infección avanzada por el VIH con recuento de CD4 < 50 células/mm^3. Estas lesiones se pueden formar en distintos órganos, incluidos la piel, la médula ósea, el encéfalo, los ganglios, el hueso y los aparatos respiratorio y digestivo.
- La PB es una respuesta proliferativa vascular típica histológicamente que se puede encontrar en el hígado y el bazo.

DIAGNÓSTICO

- El diagnóstico se confirma mediante el estudio histológico de una biopsia de tejido.
- **En la inspección visual, la AB no se puede diferenciar del sarcoma de Kaposi** (SK); por eso, se debería biopsiar toda lesión vascular de reciente aparición.
- Las lesiones de la AB muestran una proliferación vascular característica, y una técnica de plata modificada (p. ej., tinción de Warthin-Starry) revelará, en general, numerosos bacilos. Las tinciones de Gram y Ziehl-Neelsen son negativas.

- Es posible medir los anticuerpos frente a *B. henselae* con inmunofluorescencia indirecta, pero un reciente inmunoensayo enzimático es más sensible.
- Se puede emplear una muestra de sangre introducida en envases con ácido etilenodiaminotetraacético para aislar las especies de *Bartonella.*
- La PCR para medir el ADN de *Bartonella* es una técnica sensible, pero todavía no está disponible de forma generalizada.

TRATAMIENTO

- Se recomienda administrar **eritromicina,** 500 mg p.o. cada 6 h, o **doxiciclina,** 100 mg p.o. cada 12 h. Dada la escasa tolerabilidad de la eritromicina, algunos expertos recomiendan doxiciclina mejor que eritromicina. Otras alternativas son claritromicina y azitromicina.
- La afectación del SNC en las bartonelosis graves debería tratarse con doxiciclina, 100 mg i.v. cada 12 h, y rifampicina, 300 mg i.v. cada 12 h.
- El tratamiento debería prolongarse al menos durante 3 meses. La PB debería tratarse de forma intravenosa durante las primeras semanas y luego cambiar a la vía oral durante al menos 4 meses o, posiblemente, de forma indefinida.
- Son posibles las recaídas tras el tratamiento primario. Si se produce una recaída, se debería dar tratamiento supresor a largo plazo con doxiciclina o un macrólido.
- Es posible suspender la supresión a largo plazo cuando el paciente haya recibido 3-4 meses de tratamiento o cuando el recuento de CD4 sea > 200 células/mm^3 durante más de 6 meses.

INFECCIONES POR PROTOZOOS

TOXOPLASMA GONDII

PRINCIPIOS GENERALES

- La toxoplasmosis se produce por la reactivación de un protozoo parásito intracelular *Toxoplasma gondii,* en general cuando el recuento de CD4 es < 100 células/mm^3.
- Se debería realizar una detección selectiva de los anticuerpos frente a *T. gondii* en todos los pacientes con infección por el VIH de forma basal y luego anual si fueran negativos.
- Los pacientes seronegativos deben ser asesorados sobre prevención. Las principales vías de transmisión son la ingesta de carne poco cocinada o cruda y también de verduras u otros productos que contienen quistes tisulares, además del contacto directo con heces de gato.

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

- La encefalitis por toxoplasma (ET) es la forma más frecuente de presentación. Los pacientes consultan por cefalea, debilidad, confusión, convulsiones y coma, según la localización de la lesión.
- La toxoplasmosis diseminada, que afecta al corazón, pulmón, colon, músculo esquelético y otros órganos, es poco frecuente.

Diagnóstico diferencial

- El linfoma del SNC y la ET pueden debutar como lesiones cerebrales con captación de contraste en anillo. Es difícil distinguir ambas lesiones exclusivamente con técnicas de imagen.
- Tras obtener las pruebas diagnósticas adecuadas, se podrá comenzar el tratamiento empírico frente a la ET y valorar la respuesta.
- Otras opciones diagnósticas son TB, infecciones micóticas, nocardiosis, sífilis, SK, chagoma y otros tumores cerebrales.

Pruebas diagnósticas

- La presencia de **anticuerpos específicos de *T. gondii* de tipo IgG** es un marcador del posible desarrollo de toxoplasmosis, dado que la mayoría de las infecciones se producen por una reactivación. Por tanto, es poco probable que un paciente con IgG de *T. gondii* negativa sufra una ET. La concentración de anticuerpos no predice la reactivación ni la gravedad del cuadro.
- Son típicas **múltiples lesiones cerebrales con captación en anillo del contraste** y asociadas a edema. La RM es más sensible que la TC para identificar las lesiones cerebrales. El linfoma primario del SNC no se puede distinguir de la ET exclusivamente por los datos de imagen. En este diagnóstico diferencial pueden ayudar la tomografía computarizada con emisión de fotón único con talio y la tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa, aunque no se ha determinado bien su utilidad en los pacientes infectados por el VIH.
- El diagnóstico definitivo se establece mediante la identificación de numerosos taquizoítos o quistes de *T. gondii* en una **biopsia cerebral.** En el tejido cerebral se debería solicitar también la PCR para el ADN de *T. gondii.* Si es imposible obtener una biopsia, puede ser útil medir la respuesta al tratamiento empírico.
- El LCR podría mostrar una leve pleocitosis mononuclear o aumento de las proteínas. La tinción con Wright-Giemsa de las muestras de LCR centrifugadas puede mostrar taquizoítos. La PCR permite determinar el ADN de *T. gondii.* La sensibilidad de la PCR

del LCR para el estudio de *T. gondii* es del 50-98 %, y la especificidad casi se acerca al 100 %.[9]

TRATAMIENTO

- El tratamiento de la toxoplasmosis se resume en la tabla 13-5.
- **Los regímenes alternativos son claramente peores** y se deberían reservar para los pacientes que no toleran el régimen convencional.

DIARREA CAUSADA POR INFECCIONES POR PROTOZOOS

- La diarrea es uno de los síntomas más frecuentes en pacientes con infección por el VIH.
- La diarrea aguda se puede deber a bacterias (*Campylobacter jejuni, Clostridium difficile, Salmonella, Shigella,* etc.) o virus entéricos.

TABLA 13-5 TRATAMIENTO DE LA TOXOPLASMOSIS

Regímenes convencionales

- Dosis de carga de pirimetamina, 200 mg p.o. seguidos de 50 mg (< 60 kg) o 75 mg (> 60 kg) cada 24 h, *más* leucovorina (ácido folínico), 10-25 mg p.o. cada 24 h, *más* sulfadiazina, 1 000 mg (< 60 kg) o 1 500 mg (> 60 kg) p.o. cada 6 h.
  - Si el paciente no tolera sulfadiazina, utilice clindamicina, 600 mg i.v. o p.o. cada 6 h

Regímenes alternativos

- Pirimetamina *más* leucovorina *más* uno de los siguientes:
  - Atovacuona, 750 mg p.o. cada 6 h o 1 500 mg p.o. cada 12 h.
  - Azitromicina, 1 200-1 500 mg cada 24 h.
- TMP-SMX (5 mg/kg de TMP y 25 mg/kg de SMX) i.v. o p.o. cada 12 h.

Otras consideraciones

Los corticoesteroides se emplean si existe edema significativo y/o efecto masa.

Duración del tratamiento

Al menos 6 semanas de régimen terapéutico seguido de mantenimiento crónico (profilaxis secundaria).

Profilaxis secundaria

- Pirimetamina, 25-50 mg p.o. cada 24 h, *más* sulfadiazina, 2 000-4 000 mg p.o. cada 24 h (en dos a cuatro dosis divididas), *más* leucovorina, 10-25 mg p.o. cada 24 h.
- Alternativas:
  - Clindamicina, 600 mg p.o. cada 8 h, *más* pirimetamina, 25-50 mg p.o. cada 24 h, *más* leucovorina, 25-50 mg p.o. cada 24 h.
  - Atovacuona, 750 mg p.o. cada 6-12 h, y/o ([pirimetamina, 25 mg p.o. cada 24 h, *más* leucovorina, 10 mg p.o. cada 24 h] *o* sulfadiazina, 2 000-4 000 mg p.o. cada 24 h).

TMP-SMX, trimetoprima-sulfametoxazol.

- Los pacientes con recuentos de CD4 < 200 células/mm^3 pueden presentar una diarrea crónica por *Cryptosporidium, Cyclospora, Isospora, Microspora,* citomegalovirus (CMV) o CMA. *Giardia* y *Entamoeba histolytica* pueden producir una diarrea persistente independientemente del recuento de CD4.
- La profilaxis con TMP-SMX ha reducido en gran medida la incidencia de diarrea en pacientes con infección por el VIH.

CRIPTOSPORIDIOSIS

PRINCIPIOS GENERALES

- Se trata de un parásito muy infeccioso (diámetro 4-6 µm), que puede resultar mortal en pacientes infectados por el VIH.
- La transmisión se produce principalmente por vía oral-fecal.
- Numerosos brotes transmitidos por el agua en Estados Unidos han afectado a personas no infectadas por el VIH.

DIAGNÓSTICO

- Los síntomas son diarrea, náuseas y vómitos, dolor abdominal y pérdida de peso.
- Se puede encontrar una enfermedad extraintestinal fulminante en pacientes con recuentos de CD4 < 50 células/mm^3. La infección de la vía biliar produce colangitis esclerosante y colecistitis alitiásica.
- Las pruebas analíticas revelan un aumento de la fosfatasa alcalina.
- La ecografía muestra un engrosamiento de la pared vesicular con dilatación de los conductos biliares.
- Se emplean las tinciones acidorresistentes modificadas y los ensayos inmunoenzimáticos de las heces u otras muestras de tejido.

TRATAMIENTO

- La reconstitución del sistema inmunitario con TARc es clave para el tratamiento de *Cryptosporidium.*
- **No existe ningún tratamiento fiable de la criptosporidiosis.**
- Se ha aprobado el uso de nitazoxanida en niños < 11 años, pero se duda su eficacia en inmunodeprimidos. La paromomicina tiene un efecto transitorio o nulo.

MICROSPORIDIOSIS

PRINCIPIOS GENERALES

- Los microsporidios son los patógenos protozoarios más pequeños de esta sección (1-5 µm).
- Dos especies tienen importancia en pacientes infectados por el VIH.
  - *Enterocytozoon:* provoca un 90 % de las microsporidiosis intestinales. *Enterocytozoon bieneusi* se asocia también a colangitis y colecistitis.

- *Encephalitozoon: Encephalitozoon hellem* y *Encephalitozoon cuniculi* pueden diseminarse a los pulmones y riñones; con frecuencia respetan el intestino. *Encephalitozoon intestinalis* provoca diarrea y es responsable de un 10 % de los casos de diarrea por microsporidios.

DIAGNÓSTICO

- El estudio microscópico de las muestras de heces, tejido o raspado corneal con técnicas tricrómicas modificadas puede establecer el diagnóstico.
- El microscopio electrónico de transmisión es la prueba de referencia, pero tarda mucho tiempo.

TRATAMIENTO

- El tratamiento recomendado es **albendazol,** 400 mg p.o. cada 12 h durante 2-4 semanas.
- En el caso de *E. bieneusi,* el albendazol muestra exclusivamente una actividad parcial. El tratamiento de elección será fumagilina (o TNP-470, un análogo sintético de la fumagilina), que no se comercializa en Estados Unidos.

ISOSPORIASIS

- *Isospora belli* es un protozoo coccidio acidorresistente (20-30 µm) que produce una **diarrea indistinguible de la secundaria a criptosporidiosis.**
- Pueden aparecer casos de enfermedad diseminada.
- La prevalencia es más alta en los países en vías de desarrollo.
- El tratamiento es **TMP-SMX** DS, un comprimido p.o. cada 6 h durante 10 días seguido de la misma dosis cada 12 h durante 3 semanas. La frecuencia de recaídas es elevada, de forma que se recomienda tratamiento de mantenimiento a largo plazo (TMP-SMX, 1 comprimido DS tres veces por semana) hasta obtener la reconstitución inmunitaria (recuento de CD4 > 200 células/mm^3 durante > 6 meses).
- Otra alternativa es administrar pirimetamina, 75 mg p.o. cada 24 h más leucovorina, 10 mg p.o. cada 24 h, en los pacientes que no toleran TMP-SMX. El tratamiento crónico de mantenimiento se realiza con 25 mg de pirimetamina p.o. cada 24 h más 5 mg de leucovorina p.o. cada 24 h.

CICLOSPORIASIS

- *Cyclospora cayetanensis* es un coccidio acidorresistente (8-10 µm) que se transmite tanto por vía fecal-oral como por agua o alimento contaminados. Produce diarrea en pacientes con una infección por el VIH avanzada.
- El único tratamiento es un comprimido de **TMP-SMX** DS cada 6 h durante 10 días, seguido de 1 comprimido DS tres veces por semana de forma indefinida.
- Es posible administrar ciprofloxacino en pacientes que no toleran TMP-SMX, pero es peor.

INFECCIONES VÍRICAS

CITOMEGALOVIRUS

PRINCIPIOS GENERALES

- El uso generalizado del TARc ha condicionado un importante descenso de la enfermedad por CMV, aunque los pacientes con recuentos de CD4 < 50 células/mm^3 siguen teniendo riesgo.
- El riesgo de desarrollar la enfermedad y morir en los pacientes con el VIH en estado avanzado se correlaciona con la cantidad de ADN del CMV medida por PCR.

DIAGNÓSTICO

Coriorretinitis

- La enfermedad ocular aparece en pacientes con infección avanzada por el VIH.
- La coriorretinitis por CMV se debe a la reactivación y puede no asociarse a viremia.
- Se recomienda la exploración oftalmológica bianual en todos los pacientes con recuento CD4 < 50 células/mm^3.
- Los síntomas son reducción de la agudeza visual, presencia de «moscas flotantes» o pérdida unilateral del campo visual.
- El diagnóstico se establece mediante la exploración oftalmológica, que muestra áreas granulares extensas de color crema o blanco amarillento con exudados y hemorragias perivasculares. Las lesiones se localizan en la periferia, pero pueden progresar hasta afectar a la mácula y el disco óptico en 2-3 semanas.

Enfermedad neurológica por CMV

- La infección por CMV puede producir polirradiculopatía, encefalitis, mononeuropatía múltiple y neuropatía dolorosa.
- La **polirradiculopatía** debuta con lumbalgia baja que se irradia a la región perianal; debilidad progresiva de las extremidades inferiores, con hipo- o arreflexia y deficiencias sensitivas variables, pero conservando la propiocepción y la sensibilidad vibratoria; y disfunción del esfínter vesical/anal con retención urinaria/incontinencia fecal.
  - El diagnóstico se establece por la clínica.
  - La RM puede mostrar realce de las leptomeninges y apelotonamiento de las raíces lumbosacras.
  - El LCR suele tener un resultado positivo en la determinación del antígeno o ADN de CMV.
- La **encefalitis** cursa como una alteración cognitiva rápidamente progresiva con cambios del estado mental. La RM puede mostrar captación de contraste meníngea o periventricular.
- La **mononeuritis múltiple** puede producir una deficiencia sensitiva o motora multifocal, parcheada y asimétrica. La biopsia del nervio periférico afectado confirma el diagnóstico.
- **Colitis y esofagitis por CMV**
  - La colitis por CMV se producía en el 5-10 % de los pacientes con sida antes de la introducción del TARc, pero ahora es infrecuente.
  - Aparecen diarrea, pérdida de peso, dolor abdominal, anorexia y fiebre.
  - El diagnóstico se establece mediante biopsia endoscópica. La endoscopia revela úlceras mucosas y hemorragias submucosas, aunque un 10 % de los pacientes con evidencia histológica de colitis por CMV pueden tener una mucosa normal. La biopsia muestra las típicas inclusiones por CMV (ojo de lechuza) o la presencia de antígeno o ácido nucleico del virus.
  - La esofagitis también se diagnostica mediante endoscopia y biopsia.
- La **neumonitis por CMV** es menos frecuente que en los receptores de trasplantes. Es frecuente aislar CMV de las secreciones pulmonares, pero no está bien establecido el auténtico papel patógeno del CMV en la neumonía. El diagnóstico se establece identificando los cuerpos de inclusión intranucleares patognomónicos en la biopsia.

TRATAMIENTO

- El tratamiento de la enfermedad neurológica por CMV se debería iniciar de inmediato.
  - Combinación de **ganciclovir** i.v. más **foscarnet** i.v. para estabilizar la enfermedad y maximizar la respuesta. Mantenga este tratamiento hasta obtener mejoría sintomática.

- El tratamiento de mantenimiento con valganciclovir p.o. más foscarnet i.v. se debería mantener hasta obtener evidencias de la reconstitución inmunitaria.

- En la tabla 13-6 se resume el tratamiento de la coriorretinitis por CMV.
- El tratamiento de la colitis y esofagitis por CMV consiste en ganciclovir i.v. o foscarnet i.v. durante 21-28 días o hasta que se produzca la resolución de los signos o síntomas. Se puede emplear valganciclovir oral cuando mejoren los síntomas (y la absorción oral). En general, no se precisa tratamiento de mantenimiento, salvo que se produzca una recaída.
- Se debería plantear tratamiento de la neumonitis por CMV en los pacientes con evidencia histológica o cuando el CMV sea el único patógeno identificado en una neumonía con deterioro rápido que no responde a otros tratamientos. Se puede emplear ganciclovir i.v.

TABLA 13-6 TRATAMIENTO DE LA CORIORRETINITIS POR CITOMEGALOVIRUS

Para las lesiones periféricas pequeñas

- Valganciclovir, 900 mg p.o. cada 12 h durante 14-21 días y luego 900 mg p.o. cada 24 h.

Para las lesiones que amenazan de forma inmediata la vista

- Implante de ganciclovir intraocular + valganciclovir, 900 mg p.o. (cada 12 h durante 14-21 días, luego una vez al día).
- Se puede administrar una dosis de ganciclovir intravítreo (2 mg en 0,05-0,1 ml) hasta poder colocar el implante.
- Alternativas
  - Ganciclovir, 5 mg/kg i.v. cada 12 h durante 14-21 días; luego 5 mg/kg i.v. en una dosis diaria.
  - Ganciclovir, 5 mg/kg i.v. cada 12 h durante 14-21 días; luego 900 mg de valganciclovir p.o. en una dosis diaria.
  - Foscarnet, 60 mg/kg i.v. cada 8 h o 90 mg/kg i.v. cada 12 h durante 14-21 días; luego 90-120 mg/kg i.v. una vez al día.
  - Cidofovir, 5 (mg/kg)/semana i.v. durante 2 semanas; luego 5 mg/kg semanas alternas con hidratación con salino antes y después del tratamiento y probenecid, 2 g p.o. 3 h antes de la dosis seguida de 1 g p.o. 2 h después de la misma y 1 g p.o. a las 8 h de la dosis (total 4 g).

Profilaxis secundaria (hasta la reconstitución inmunitaria)

- Valganciclovir, 900 mg p.o. cada 24 h.
- Implante de ganciclovir (se puede sustituir cada 6-8 meses si el recuento de CD4 sigue siendo inferior a 100 células/mm^3) más valganciclovir, 900 mg p.o. cada 24 h.
- Alternativas para la profilaxis secundaria
  - Ganciclovir, 5 mg/kg i.v. 5-7 veces a la semana.
  - Foscarnet, 90-120 mg/kg i.v. cada 24 h.
  - Cidofovir, 5 mg/kg i.v. semanas alternas con hidratación con salino y probenecid.

VIRUS DE LA VARICELA-ZÓSTER

PRINCIPIOS GENERALES

- La reactivación de la infección por el virus de la varicela-zóster (VVZ) es más frecuente en los pacientes infectados por el VIH, comparados con controles de edad

apareada no infectados.

- La mayor parte de las complicaciones asociadas al herpes zóster, incluida la enfermedad diseminada, afectan a pacientes con recuentos de CD4 < 200 células/mm^3.

DIAGNÓSTICO

- Los pacientes pueden consultar con un zóster típico limitado a un dermatoma. En los inmunodeprimidos es más frecuente la afectación cutánea diseminada y la afectación orgánica.
- La enfermedad neurológica asociada al VVZ incluye vasculitis del SNC, leucoencefalitis multifocal, ventriculitis, mielitis y mielorradiculitis, neuritis óptica, parálisis de pares craneales y lesiones focales del tronco del encéfalo y meningitis asépticas.
  - El **zóster oftálmico asociado al VIH** se produce cuando la infección reactivada afecta a la división oftálmica del nervio trigémino, que puede ocasionar queratitis y retinitis.
  - La **necrosis retiniana aguda** (NRA) es una retinopatía necrosante herpética caracterizada por una importante uveítis anterior e intermedia, arteritis retiniana, papilitis del disco óptico y vasculitis oclusiva retiniana y coroidea. Es frecuente el desprendimiento de la retina. La NRA se puede producir independientemente del recuento de CD4. Se describe también en las infecciones por CMV y VHS.
  - La **necrosis retiniana externa progresiva (NREP)** se debe de forma casi exclusiva a la infección por el VVZ y se describe en pacientes con una inmunodepresión grave, con recuentos de CD4 < 50-100 células/mm^3. La NREP cursa con dolor al mover el ojo en relación con la afectación del nervio óptico. Los hallazgos de la retina corresponden a lesiones necróticas multifocales que coalescen rápidamente. No se encuentra inflamación vítrea o es de poca intensidad. La mayor parte de los pacientes con una NREP se quedan ciegos en 1 mes por desprendimiento de retina, neuropatía óptica o necrosis extensa de la retina.

TRATAMIENTO

- El tratamiento de la varicela no complicada (infección primaria) es **aciclovir** oral, 20 mg/kg al día (habitualmente 800 mg p.o. cinco veces al día), **valaciclovir,** 1 g p.o. cada 8 h, o **famciclovir,** 500 mg p.o. cada 8 h durante 5-7 días.
- En la infección recidivante se recomienda administrar valaciclovir, famciclovir o aciclovir oral durante 5-7 días.
- Si las lesiones cutáneas son extensas o existe una posible afectación visceral, se debería iniciar aciclovir i.v.

- La NRA necesita un tratamiento agresivo, con dosis altas de aciclovir i.v. (10 mg/kg cada 8 h) o foscarnet durante 10-14 días seguido de un tratamiento prolongado con valaciclovir oral (1 g p.o. cada 8 h durante 6 semanas) y una retinopexia con láser precoz para prevenir que el desprendimiento periférico se extienda y mantener así la vista.
- El tratamiento de la NREP es una combinación de ganciclovir y foscarnet i.v. más ganciclovir y/o foscarnet intravítreo. Se recomienda un TARc óptimo. El pronóstico es malo.

CONSIDERACIONES ESPECIALES

- **Profilaxis postexposición.** Los pacientes infectados por el VIH susceptibles al VVZ deberían recibir la inmunoglobulina frente a la varicela-zóster en las 96 h siguientes a un contacto estrecho con una persona con varicela o herpes zóster activo.
- **Vacunación.** La vacuna de virus de la varicela vivos atenuados se puede administrar con seguridad a pacientes infectados por el VIH con recuentos de CD4 > 200 células/mm^3.

LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA

PRINCIPIOS GENERALES

- La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) se caracteriza por cambios en la sustancia blanca profunda debidos a una desmielinización focal causada por una infección de los oligodendrocitos por el virus del polioma JC.
- Antes de la introducción del TARc, la LMP se producía en aproximadamente un 4 % de los pacientes con sida y progresaba a la muerte a los pocos meses del diagnóstico.
- A pesar de que la incidencia de LMP se ha reducido con el TARc, la morbilidad y la mortalidad asociadas a este proceso siguen siendo elevadas.
- La LMP puede aparecer en pacientes con recuentos de CD4 altos e incluso en algunos que reciben TARc.

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

- La presentación clínica va desde una encefalopatía difusa a deficiencias focales.

- Los síntomas iniciales pueden empezar como deficiencias neurológicas parciales y pueden evolucionar a una hemiparesia. Los síntomas suelen progresar en semanas a meses.
- Hasta un 20 % de los pacientes afectados pueden presentar convulsiones.

Pruebas diagnósticas

- El diagnóstico definitivo se establece con una **biopsia cerebral.** Sin embargo, la LMP normalmente se diagnostica con una combinación de hallazgos clínicos y neurorradiológicos.
- Las lesiones en **RM** son hiperintensas en las secuencias potenciadas en T2 y de recuperación de la inversión atenuadas para líquidos e hipointensas en las secuencias potenciadas en T1.
- La sensibilidad de la detección del virus JC mediante PCR en el LCR es del 72-92 %, con una especificidad del 92-100 % en los pacientes que no reciben TARc.[10] La recuperación inmunitaria reduce la sensibilidad de esta prueba.

TRATAMIENTO

- **No existe ningún tratamiento establecido para la LMP**.
- Los pacientes deben iniciar de forma inmediata el TARc. El síndrome de reconstitución inmunitaria (SRI) puede ocasionar una respuesta paradójica.
- Se han empleado los corticoesteroides en este contexto para controlar la inflamación local y reducir el edema cerebral, aunque los datos son limitados.

HEPATITIS B

PRINCIPIOS GENERALES

- La hepatopatía es la principal causa de muerte de los pacientes infectados por el VIH.
- La coinfección por el virus de la hepatitis B (VHB) y el VIH acelera la progresión de la hepatopatía, que culmina en una hepatopatía terminal.
- El VIH puede reactivar el VHB cuando las concentraciones de ADN del VHB son más altas y cuando mayor es la incidencia de cronicidad.

DIAGNÓSTICO

- En todos los pacientes con una infección por el VIH se debería valorar la infección por el VHB. Se deberían medir el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), el anticuerpo frente al *core* de la hepatitis B (anti-HBc total) y el anticuerpo frente al antígeno de superficie de la hepatitis B (anti-HBs total).
- En los pacientes con una infección crónica por el VHB se deberían medir HBeAg, anticuerpos frente a HBeAg (anti-HBe) y concentración del ADN del VHB. Los pacientes positivos para HBeAg suelen tener unas concentraciones de ADN del VHB mayores que los que tienen resultados negativos para HBeAg.
- Algunos pacientes tienen una positividad aislada para anti-HBc; en estos casos, compruebe las concentraciones de ADN del VHB para descartar una infección oculta por el VHB.

TRATAMIENTO

- Cualquier tratamiento frente al VHB está indicado en los pacientes HBeAg-positivos con alteraciones en las concentraciones de alanina aminotransferasa (ALT) y concentraciones de ADN del VHB > 20 000 UI/ml y en los pacientes HBeAg-negativos con alteraciones en las concentraciones de ALT y concentraciones de ADN del VHB > 2 000 UI/ml.
- Se debería plantear la administración de tratamiento frente al VHB en los pacientes con unas concentraciones de ADN del VHB bajas, pero detectables, que tengan inflamación histológica importante o fibrosis en la biopsia hepática.
- Algunas otras consideraciones terapéuticas son:
  - Plantéese tratamiento de los VIH y VHB si la viremia del VHB es de bajo nivel, si existe inflamación o fibrosis en la biopsia hepática o ante el descenso de las concentraciones de CD4.
  - Si se necesita tratamiento frente al VIH, pero no para el VHB, utilice tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC) o TDF/lamivudina (3TC) como base de ITIN del TAR. **Evite la utilización de un único fármaco activo frente al VHB para prevenir mutantes resistentes del VHB.**
  - Si se necesita tratamiento para el VHB, trate también el VIH. Se debería emplear una base de ITIN con TDF más FTC o 3TC. Si no se puede administrar TDF, se debería añadir otro fármaco activo frente al VHB. Evite la utilización de un único fármaco activo frente al VHB.
  - No se recomienda tratamiento exclusivo del VHB. En algunas circunstancias especiales en las que no resulta deseable tratar el VIH, se podría emplear el interferón α-2a pegilado para la infección por el VHB, dado que no genera resistencias en el VIH.
  - Necesidad de suspender FTC, 3TC o TDF: al suspender los fármacos anti-VHB se puede producir una exacerbación de la disfunción hepática. Vigile la evolución

clínica y las pruebas de función hepática de forma estrecha y plantéese tratamiento con otros fármacos anti-VHB distintos, como interferón, adefovir o telbivudina.

HEPATITIS C

PRINCIPIOS GENERALES

- El virus de la hepatitis C (VHC) se transmite por sangre o hemoderivados contaminados. **El VIH es un importante cofactor para la progresión del VHC.**
- Los pacientes coinfectados por el VHC muestran una frecuencia mayor de progresión de la fibrosis, hepatopatía descompensada y una morbilidad y mortalidad mayores.
- La coinfección por el VHC también aumenta el riesgo de hepatotoxicidad por el TARc, aunque los beneficios del TARc superan los riesgos de la hepatopatía. Algunos expertos recomiendan comenzar el TARc en presencia del VHC.
- Los pacientes coinfectados deberían recibir la vacuna frente al virus de la hepatitis A (VHA), dado que tienen un riesgo aumentado de sufrir una hepatitis fulminante por el VHA.

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

- Los pacientes suelen ser asintomáticos hasta que desarrollan una cirrosis.
- Al progresar la enfermedad aparecen ictericia, encefalopatía, ascitis, esplenomegalia o hemorragia digestiva secundaria a hipertensión portal.
- Las manifestaciones extrahepáticas de la infección por el VHC son crioglobulinemia mixta, glomerulonefritis proliferativa membranosa y porfiria cutánea tarda.

Pruebas diagnósticas

- El diagnóstico se establece mediante la detección de anticuerpos frente al VHC en la sangre. Si los resultados de la determinación serológica son negativos, pero existe una alta sospecha de infección por el VHC, se debería medir el ARN del VHC en plasma.
- Se debería medir el ARN del VHC en plasma en todos los pacientes seropositivos y en aquellos seronegativos con una elevada sospecha de infección por el VHC.
- La concentración cuantitativa del ARN del VHC no se correlaciona con el grado de daño hepático, aunque proporciona información sobre la respuesta al tratamiento del virus.

- Se debería solicitar el genotipo del VHC, porque predice la respuesta a los tratamientos basados en interferón.
- La biopsia hepática es el método definitivo para medir la fibrosis hepática, pero es cara y pierde sensibilidad por error en el muestreo. Se deberían tener en consideración los riesgos y beneficios globales de esta prueba. Otros métodos para valorar la fibrosis hepática son los marcadores séricos de fibrosis y la elastografía transitoria.[11,12]
- La escala *Model for End-Stage Liver Disease* (MELD) se debe calcular cada 3-6 meses en los pacientes cirróticos. Los pacientes coinfectados con un valor MELD > 12 deberían ser candidatos a trasplante hepático.

TRATAMIENTO

- La clave del tratamiento del VHC son el interferón pegilado y la ribavirina. La tabla 13-7 resume las recomendaciones actuales. En este momento se está valorando la posible incorporación de un tercer fármaco, más novedoso, como boceprevir o telaprevir, para los pacientes coinfectados por el VIH/VHC.

TABLA 13-7	TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR EL VHC	
Genotipos 1, 4, 5 o 6	Peginterferón α-2a, 180 μg s.c. una vez a la semana, o peginterferón α-2b, 1,5 mg/kg s.c. una vez a la semana más ribavirina p.o. (dosis ajustada según el peso) < 75 kg: 600 mg cada mañana y 400 mg cada noche ≥ 75 kg: 600 mg cada 12 h	Duración: 48 semanas Algunos expertos recomiendan ampliar el tratamiento durante 72 semanas en pacientes que no hayan conseguido una concentración indetectable de ARN del VHC a las 4 semanas
Genotipos 2 o 3	Peginterferón α-2a, 180 μg s.c. una vez a la semana, o peginterferón α-2b, 1,5 mg/kg s.c. una vez a la semana, más ribavirina p.o., 400 mg cada 12 h	Duración: 48 semanas Algunos expertos aconsejan acortar el tratamiento a 24 semanas en pacientes que consiguen una concentración de ARN del VHC indetectable a las 4 semanas, salvo que tengan una cirrosis evolucionada o algunos otros factores de pronóstico desfavorable

VHC, virus de la hepatitis C.

- Se debería ofrecer tratamiento para la infección por el VHC cuando los beneficios superen los riesgos del tratamiento, lo que normalmente se observa en las siguientes situaciones:
  - Infección por genotipo 2 o 3 del VHC.
  - Infección por genotipo 1 del VHC con concentración de ARN del VHC < 800 000 UI/ml.
  - Fibrosis hepática significativa (fibrosis en puentes o cirrosis).
  - Infección por el VIH estable que no precisa TAR.
  - Infección aguda por el VHC (< 6 meses de evolución).
  - Vasculitis crioglobulinémica.
  - Glomerulonefritis membranoproliferativa crioglobulinémica.
  - Buena motivación para tratar la infección por el VHC.
- Se deben evaluar los factores que se asocian a la probabilidad de conseguir una respuesta virológica mantenida (RVM). La RVM es la ausencia de ARN del VHC al final del tratamiento y a los 6 meses.

- Recuento de CD4. La respuesta al tratamiento del VHC depende del estado inmunitario. Algunos expertos recomiendan comenzar el TARc para la infección por el VIH y esperar hasta que el recuento de CD4 sea > 200-350 células/mm^3.
- Tipos de TAR. La zidovudina se asocia a un aumento de la incidencia de anemia y la didanosina a toxicidad mitocondrial, mientras que el abacavir interacciona con la ribavirina; por tanto, se deberían evitar estos fármacos.
- Genotipo. Los genotipos 2 y 3 muestran una frecuencia de RVM mejor que el genotipo 1.
- Concentración de ARN del VHC.
  - En los pacientes infectados por el VHC de genotipo 1, las concentraciones basales de ARN del VHC < 400 000 UI/ml tienen una mayor posibilidad de conseguir la RVM frente a los que tienen concentraciones más altas según el ensayo APRICOT.[13]
  - La presencia de una cantidad de ARN del VHC indetectable a las 4 semanas de comenzar el tratamiento (respuesta virológica rápida [RVR]) es un potente factor predictor positivo de RVM.
  - Una concentración de ARN del VHC indetectable a las 12 semanas se considera una respuesta virológica precoz (RVP). La RVP parcial es conseguir una disminución de al menos 2 log de la concentración de ARN del VHC a las 12 semanas de iniciar el tratamiento. La ausencia de RVP es un potente factor predictor negativo de RVM.
- Polimorfismos genéticos cerca de IL28N. El polimorfismo en un nucleótido único (SNP) cerca de IL28N se asocia de forma muy potente a la RVM cuando se emplean interferón pegilado y ribavirina como tratamiento de los pacientes infectados exclusivamente por el VHC. El genotipo C/C homocigoto en este SNP se asocia a un aumento de la RVM.[14] El alelo C/C se describe con más frecuencia en Asia, seguida de Europa, y es relativamente infrecuente en África.

- No se recomienda el tratamiento del VHC en pacientes coinfectados que sufran algunos trastornos de alto riesgo, como:
  - Embarazo o falta de control fiable de la natalidad.
  - Infección avanzada por el VIH que no se controla con TAR.
  - Descompensación hepática.
  - Trastornos médicos asociados graves no controlados (cáncer o enfermedad cardiopulmonar).
  - Depresión activa grave con ideación suicida, hasta que se trate con éxito.
  - Alteraciones hematológicas significativas (hemoglobina < 10,5 g/dl, recuento absoluto de neutrófilos < 1 000/µl, recuento de plaquetas < 50 000/µl).
  - Insuficiencia renal (creatinina > 1,5 mg/dl o eliminación de creatinina < 50 ml/min); solo se puede emplear interferón pegilado.

- Trastornos autoinmunitarios activos no controlados (sarcoidosis, lupus eritematoso sistémico o artritis reumatoide) por el aumento del riesgo de exacerbación asociado al interferón.

OBSERVACIÓN/SEGUIMIENTO

Los pacientes con cirrosis por el VHC tienen riesgo de desarrollar un carcinoma hepatocelular (CHC). Se recomienda la detección selectiva del CHC con ecografía hepática cada 6-12 meses.

INFECCIÓN POR EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

- El virus del papiloma humano (VPH) es una infección de transmisión sexual frecuente y causa del cáncer de cuello uterino. Otros tipos de lesiones causadas por este virus son las verrugas genitales, orales y anales. Algunos cánceres anales y orofaríngeos se asocian a VPH.
- **La frecuencia de cáncer de cuello uterino es siete veces superior en las mujeres infectadas por el VIH.**
- La mayor parte de las infecciones se resuelven o vuelven latentes e indetectables; es precisa una infección persistente por virus oncógenos para desarrollar lesiones cancerosas.
- Existen más de 100 serotipos de VPH.
  - Los serotipos más importantes son los 16 y 18, que representan aproximadamente el 50 % y el 10-15 % de los cánceres de cuello uterino, respectivamente.
  - Los VPH de tipos 6 y 11 producen un 90 % de las verrugas genitales.
- Actualmente se dispone de dos **vacunas:**
  - Una vacuna tetravalente frente al VPH se dirige contra los virus de tipos 6, 11, 16 y 18.
  - La vacuna bivalente antagoniza los tipos 16 y 18.
  - En este momento, la vacuna 9-valente frente a los VPH tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 se encuentra en fase III de ensayo clínico.
  - La vacuna frente al VPH está indicada para mujeres jóvenes menores de 26 años, incluidas aquellas infectadas por el VIH. Se puede administrar también a hombres jóvenes.

ENFERMEDAD POR EL VIRUS DEL HERPES HUMANO 8

PRINCIPIOS GENERALES

- El virus del herpes humano 8 (VHH-8) se asocia al SK y también al **linfoma primario de cavidades** (LPC) y la **enfermedad de Castleman multicéntrica** (ECM).
- La seroprevalencia del VHH-8 en la población general de Estados Unidos es del 1-5 %; en los hombres homosexuales dicha seroprevalencia aumenta hasta el 20-70 %.
- La incidencia de SK en los años previos a la introducción del TARc era aproximadamente de un 20 %, pero desde la misma se ha reducido de forma espectacular.
- El LPC es un linfoma vinculado al sida poco frecuente que se asocia al VHH-8 y que debuta con un derrame en una cavidad corporal. Puede afectar a pacientes con cualquier recuento de CD4.
- La ECM es un trastorno linfoproliferativo asociado al VHH-8. La incidencia de esta entidad ha aumentado con la utilización de TARc. La ECM puede aparecer con cualquier recuento de CD4. La ECM se ha vinculado a una sobreexpresión de la interleucina 6 (IL-6).

DIAGNÓSTICO

- El SK es un tumor multicéntrico que suele debutar como nódulos purpúricos en la piel o las mucosas.
  - Los pacientes con recuentos de CD4 > 300 células/mm^3 pueden desarrollar lesiones cutáneas limitadas.
  - Las lesiones orales son frecuentes en el paladar duro y los márgenes gingivales y suelen ser asintomáticas.
  - Es frecuente la afectación linfática y visceral a distancia, y un 40 % de los pacientes tienen afectación digestiva en el momento del diagnóstico. La afectación ganglionar puede ser causa de edema en las piernas y el escroto.
  - Se deberá realizar una biopsia para diferenciar de AB.
- El LPC se origina en superficies serosas, como la pleura, el pericardio, el peritoneo, los espacios articulares o las meninges, y provoca un derrame seroso sintomático con linfocitos de alto grado, pero sin una masa detectable.
  - El diagnóstico se establece con una citología del líquido; la presencia del VHH-8 en los núcleos de las células malignas es diagnóstica. Este dato se puede detectar mediante la tinción inmunohistoquímica para el producto del gen vírico latente (antígeno nuclear asociado a la latencia 1 [LANA-1]).
- La ECM se caracteriza por una hipergammaglobulinemia policlonal, linfadenopatías generalizadas, hepatoesplenomegalia, síntomas constitucionales (p. ej., fiebre, debilidad y pérdida de peso) y anemia hemolítica autoinmunitaria. Es frecuente encontrar un SK en los pacientes con ECM.

TRATAMIENTO

- Todos los pacientes infectados por el VIH con un SK deberían empezar a recibir TARc, dado que las lesiones pueden regresar en respuesta al tratamiento del VIH. El tratamiento del SK es principalmente paliativo. En los casos avanzados de SK o en lesiones que producen dolor, edema de extremidades, infección de tejidos blandos o síntomas digestivos o respiratorios, se recomienda realizar tratamiento.
  - Los tratamientos locales son radioterapia, quimioterapia intralesional con vinblastina, crioterapia y gel de alitretinoína.
  - Los tratamientos sistémicos son quimioterapia e interferón a. La quimioterapia de primera línea es la doxorubicina liposómica. Cuando los pacientes responden mal o recaen, se ha obtenido una alta frecuencia de respuestas con paclitaxel.[15] Otros fármacos son etopósido y vinorrelbina.
- El pronóstico global del LPC es malo. Todos los pacientes deberían recibir TARc. Solo se dispone de datos limitados sobre la utilidad de la quimioterapia en pacientes que no responden al TARc aislado. Los pacientes pueden recibir tratamiento con doxorubicina liposómica asociada o no a bortezomib y prednisona.
- No se ha establecido por completo el tratamiento de la ECM, aunque se han publicado casos aislados de tratamiento con corticoesteroides, quimioterapia (p. ej., vinblastina, etopósido, ciclofosfamida/hidroxidaunorubicina/vincristina/prednisona [CHOP]), tratamientos antivíricos (como ganciclovir, foscarnet y cidofovir), inhibidores de la IL-6 (tocilizumab) y anticuerpo monoclonal frente a CD20 (rituximab). El más prometedor parece rituximab.[16]

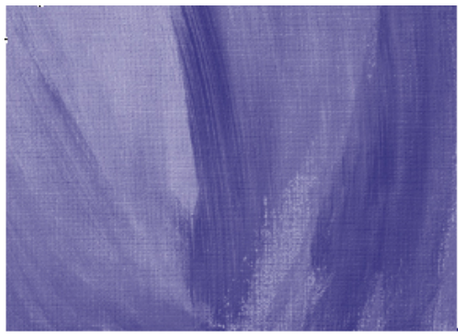
TUMORES MALIGNOS EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH

- Los tumores malignos que afectan a los pacientes con infección por el VIH se pueden clasificar en asociados al sida y no asociados al sida.
- **Los tumores malignos asociados al sida son el cáncer de cuello uterino, el SK, el linfoma no hodgkiniano** y **el linfoma cerebral primario, que definen el sida.** La incidencia de los tumores malignos asociados al sida se ha reducido de forma espectacular con el uso generalizado del potente TARc.
- Los tumores malignos no asociados al sida son una causa cada vez más importante de morbilidad y se están convirtiendo en una de las principales causas de mortalidad en los pacientes con infección por el VIH.
  - **Los más frecuentes de los tumores malignos no asociados al sida son el carcinoma de ano, el linfoma de Hodgkin y el carcinoma orofaríngeo.** Los riesgos de estos tumores aumentan de forma significativa al reducirse el recuento de CD4, aunque no parecen asociarse a una alta carga de virus del VIH.
  - En un estudio retrospectivo de cohortes, la incidencia de melanoma fue más alta en los pacientes infectados por el VIH, independientemente del recuento de CD4, y la incidencia de cáncer de pulmón y colorrectal también fue superior entre los pacientes

inmunodeprimidos con recuentos de CD4 < 200 células/mm^3.[17] Otro estudio de cohortes prospectivo reveló un aumento de la incidencia de cáncer hepático y renal y de leucemia. Por el contrario, en este mismo estudio se demostró una menor incidencia de cáncer de próstata en la población infectada por el VIH.[18]

BIBLIOGRAFÍA

1. Zolopa A, Andersen J, Powderly W, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS One.* 2009;4:e5575.
2. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med.* 2010;362:697-706.
3. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, et al. Significant enhancement in survival with early (2 weeks) vs. late (8 weeks) initiation of highly active antiretroviral treatment (HAART) in severely immunosuppressed HIV-infected adults with newly diagnosed tuberculosis. Program and abstracts of the XVIII International AIDS Conference; July 18–23, 2010; Vienna, Austria. Abstract THLBB106.
4. Kovacs JA, Masur H. Prophylaxis against opportunistic infections in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 2000;342:1416-1429.
5. Makadzange AT, Ndhlovu CE, Takarinda K, et al. Early versus delayed initiation of anti-retroviral therapy for concurrent HIV infection and cryptococcal meningitis in sub-Saharan Africa. *Clin Infect Dis.* 2010;50:1532-1538.
6. Benson CA, Williams PL, Currier JS, et al. A prospective, randomized trial examining the efficacy and safety of clarithromycin in combination with ethambutol, rifabutin, or both for the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in persons with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis.* 2003;37:1234-1243.
7. Ward TT, Rimland D, Kauffman C, et al. Randomized, open-label trial of azithromycin plus ethambutol vs. clarithromycin plus ethambutol as therapy for *Mycobacterium avium* complex bacteremia in patients with human immunodeficiency virus infection. Veterans Affairs HIV Research Consortium. *Clin Infect Dis.* 1998;27:1278-1285.
8. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med.* 2007;146:340-354.
9. Mesquita RT, Ziegler AP, Hiramoto RM, et al. Real-time quantitative PCR in cerebral toxoplasmosis diagnosis of Brazilian human immunodeficiency virus-infected patients. *J Med Microbiol.* 2010;59:641-647.
10. Cinque P, Scarpellini P, Vago L, et al. Diagnosis of central nervous system complications in HIV-infected patients: cerebrospinal fluid analysis by the polymerase chain reaction. *AIDS.* 1997;11:1-17.
11. Parkes J, Roderick P, Harris S, et al. Enhanced liver fibrosis test can predict clinical outcomes in patients with chronic liver disease. *Gut.* 2010:59:1245-1251.
12. Castera L, Frns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol.* 2008;48:835-847.
13. Dore GJ, Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, et al. Baseline factors prognostic of sustained virological response in patients with HIV-hepatitis C virus co-infection. *AIDS.* 2007;21:1555-1559.
14. Dayyeh BK, Gupta N, Sherman KE, et al.; AIDS Clinical Trials Group A5178 Study Team. IL28B alleles exert an additive dose effect when applied to HCV-HIV coinfected persons undergoing peginterferon and ribavirin therapy. *PLoS One.* 2011;6:e25753.
15. Cianfrocca M, Lee S, Von Roenn J, et al. Randomized trial of paclitaxel versus pegylated liposomal doxorubicin for advanced human immunodeficiency virus-associated Kaposi sarcoma: evidence of symptom palliation from chemotherapy. *Cancer.* 2010;116:3969-3977.
16. Hoffmann C, Schmid H, Müller M, et al. Improved outcome with rituximab in patients with HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood.* 2011;118:3499-3503.
17. Silverberg M, Chao C, Leyden WA, et al. HIV infection, immunodeficiency, viral replication, and the risk of cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011;20:2551-2559.
18. Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, et al. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992–2003. *Ann Intern Med.* 2008;148(10):728-736.



Infecciones en huéspedes inmunodeprimidos sin el VIH

14

Cynthia Johnson y Carlos Santos

TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS

PROCEDIMIENTO

- Existen tres **tipos fundamentales** de trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH).
  - **Autólogo:** alude a que el paciente sirve como fuente de sus propias células madre. Esta técnica se suele emplear para tratar enfermedades malignas para facilitar la quimioterapia citotóxica.
  - **Alógeno:** indica que la fuente de las células madre es un donante compatible en el antígeno leucocítico común (HLA) con el paciente (p. ej., familiar o donante voluntario no relacionado) o células de la sangre de cordón procedentes de banco. Este tipo de técnica se suele emplear para tratar las enfermedades malignas del sistema hematopoyético (p. ej., leucemias agudas y crónicas).
  - **Singénico** indica que se emplean células madre obtenidas de un gemelo idéntico. Es ideal para el tratamiento de los trastornos medulares no malignos, pero resulta menos idóneo para los procesos malignos, dada la ausencia de un injerto alógeno: frente al efecto de la malignidad.
- Los tres **pasos principales** del TCMH son:
  - **Obtención y manipulación de las células madre.** Las células madre se obtienen directamente de la médula ósea o mediante aféresis de la sangre periférica tras movilización de las células madre con quimioterapia o administración del factor estimulador de las colonias de granulocitos (G-CSF) o plerixafor. La potencia hematopoyética se mide como el porcentaje de células que expresan el antígeno CD34, que es un antígeno presente en la superficie de los progenitores hematopoyéticos primitivos. Un recuento de CD34 alto indica una recuperación más rápida de los neutrófilos. La potencia inmunitaria viene marcada por el porcentaje de linfocitos (células CD3+). Un porcentaje alto de linfocitos, células citolíticas naturales (NK) y dendríticas predice una reconstitución inmunitaria rápida. El injerto de células madre se manipula a veces antes del trasplante. Lo más habitual es hacer una depleción de linfocitos T para

reducir el riesgo de enfermedad del injerto contra el huésped (EICH). Sin embargo, la depleción de linfocitos T también puede aumentar el riesgo de rechazo del injerto y de recaída del cáncer y retrasar la reconstitución de los linfocitos T tras el trasplante.

- **Acondicionamiento.** Antes de realizar la infusión del injerto de células madre, se elige un régimen de acondicionamiento según el tipo de injerto de células madre y el motivo del TCMH. Los pacientes con cáncer reciben quimioterapia citotóxica asociada o no a radioterapia corporal total. Lo más habitual es que los receptores de TCMH alógeno prospectivo reciban un régimen mieloablativo intensivo con ciclofosfamida, radioterapia corporal total y globulina antitimocito (GAT). Sin embargo, cada vez se emplean más los regímenes no mieloablativos, que están especialmente indicados para ancianos e individuos que sufren distintas comorbilidades y no pueden tolerar unos regímenes de acondicionamiento intensivos.
- **Infusión del injerto de células madre y cuidados tras el trasplante.** La duración de la neutropenia tras la infusión del injerto de células madre varía en función del tipo de TCMH realizado (10-14 días para los autólogos, 15-30 para los alógenos con un régimen ablativo y 5-7 días para los alógenos con un régimen no ablativo). Se administra un régimen de inmunodepresión, que suele incorporar un inhibidor de calcineurina (ciclosporina o tacrolimús) más un ciclo de metotrexato corto a los receptores del TCMH alógeno para prevenir tanto el rechazo del injerto como la EICH. El régimen de inmunodepresión se suele reducir durante 4-6 meses y se interrumpe salvo que aparezca una EICH. **La reconstitución inmunitaria tras el TCMH alógeno puede tardar 1 año o más.** Para el TCMH autólogo no es necesaria la inmunodepresión tras el trasplante, y por eso la recuperación inmunitaria solo precisa 3-9 meses. Aunque de momento no existe ningún marcador definitivo de laboratorio para valorar la reconstitución inmunitaria, varios estudios han demostrado que los **recuentos de linfocitos CD4+ son el marcador más accesible y predictivo de la recuperación de la competencia inmunitaria tras el TCMH.**

RIESGO DE INFECCIONES

- El riesgo y tipo de infecciones tras el TCMH es distinto según el tipo de trasplante, el tipo de injerto de células madre, el régimen de acondicionamiento, el régimen de inmunodepresión y el desarrollo de complicaciones tras el trasplante, como la EICH.
- El **TCMH alógeno,** sobre todo el trasplante de **donantes no compatibles** o **no relacionados,** se asocia a una reconstitución inmunitaria más lenta con alto riesgo de infección.
- Los **regímenes de acondicionamiento mieloablativos** se asocian a una neutropenia de rápida aparición, neutropenia prolongada y más lesiones mucosas que los regímenes no mieloablativos, lo que aumenta el riesgo de infecciones neutropénicas, sobre todo tiflitis.
- La **globulina antitimocito** consigue una profunda inmunodeficiencia de linfocitos T; el **metotrexato** retrasa la recuperación de los neutrófilos y se asocia a más lesiones mucosas; estos fármacos incrementan el riesgo de infecciones micóticas invasivas (IMI) e infecciones por el virus del herpes.

- Las **vías venosas centrales** rompen la barrera cutánea y predisponen a los pacientes a las infecciones bacterianas y por levaduras. Las infecciones asociadas a las vías son la principal causa de infecciones hematógenas en receptores de TCMH, sobre todo durante el período previo al prendimiento y en pacientes con una EICH.
- La **EICH** aumenta de forma muy notable el riesgo de infecciones, por la administración prolongada e intensiva de fármacos inmunodepresores.
- La tabla 14-1 resume los tipos de infecciones en los diversos momentos posteriores al TCMH.

COMPLICACIONES INFECCIOSAS FRECUENTES TRAS EL TCMH

FIEBRE NEUTROPÉNICA

PRINCIPIOS GENERALES

- Es frecuente la fiebre en los pacientes con neutropenia, y puede ser un signo de infección. Las **posibles fuentes de infección son los pulmones, las vías venosas centrales, el aparato genitourinario, el torrente circulatorio, la piel y el intestino.** En general no se produce una inflamación franca y se debe mantener un elevado índice de sospecha mientras se busca el foco infeccioso.

TABLA 14-1 TIPOS DE INFECCIONES EN LOS RECEPTORES DE TCMH[a]

Tipo de patógeno	Previo al prendimiento precoz (< 2-4 semanas): neutropenia, rotura de barrera por mucositis y vías venosas centrales	Tras el prendimiento precoz (< 3 meses): alteración de la inmunidad celular y humoral, primero recuperación de los linfocitos NK, luego de los linfocitos T CD8+ con repertorio de linfocitos T limitado	Tras el prendimiento tardío (> 2-3 meses):[b] alteración de la respuesta inmunitaria celular y humoral (recuperación de los linfocitos B y T CD4+, repertorio diversificado)
Bacterias	**Grampositivas:** incluidas SCoN, *Staphylococcus aureus, Streptococcus viridans*. Factores de riesgo: mucositis y uso de vías venosas centrales **Gramnegativas:** incluidas *Legionella, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter* y *Stenotrophomonas maltophilia*. Factores de riesgo: mucositis/lesiones cutáneas y neutropenia ***Clostridium difficile:*** factores de riesgo: uso de antibióticos, neutropenia	**Grampositivas:** incluidas *Listeria*. Factor de riesgo: uso de vías venosas centrales **Gramnegativas:** incluida *Legionella*. Factores de riesgo: afectación entérica por EICH y uso de vías venosas centrales **Micobacterias:** infrecuente. Debido a la reactivación de TB o CMA, nueva exposición a micobacterias atípicas	**Bacterias encapsuladas:** incluidas *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis*. Factores de riesgo: deficiencia de inmunoglobulinas, hipoesplenismo, EICH crónica grave (mala opsonización) **Grampositivas:** incluidas *Staphylococcus, Nocardia*. **Gramnegativas:** incluidas *Pseudomonas*. Factor de riesgo: EICH crónica
Virus	**VHS:** por reactivación vírica. Menor incidencia por la profilaxis con aciclovir **Virus respiratorios:** incluidos VSR, paragripal, rinovirus, gripe, metaneumovirus humanos. Sigue los patrones de los brotes en la comunidad	**CMV:** factores de riesgo: EICH aguda, edad avanzada, acondicionamiento con irradiación corporal total, donante compatible no relacionado y alteraciones de la IC. Menor incidencia con profilaxis **VEB:** factores de riesgo: donantes no compatibles e injertos deplecionados de linfocitos T	**CMV:** factores de riesgo: EICH, alteraciones de la IC y latencia vírica previa al trasplante **VEB:** incluido TLPPT. Factores de riesgo: donantes no compatibles e injertos deplecionados de linfocitos T. **VVZ:** menor incidencia con la profilaxis con aciclovir. Factores de riesgo: latencia vírica o infección previa al trasplante, irradiación

Virus *(cont.)*		**Virus BK:** factores de riesgo, EICH, regímenes de acondicionamiento con ciclofosfamida **Virus respiratorios:** incluidos VSR, gripe, paragripal, rinovirus, metaneumovirus humano. Siguen los patrones de los brotes en la comunidad **Adenovirus:** por reactivación. Factor de riesgo: EICH aguda **VHH-6:** relacionado con el uso de anticuerpos monoclonales frente a CD3, EICH **Virus entéricos:** incluidos Coxsackie, echovirus, rotavirus, norovirus. En general durante los meses de verano/otoño	corporal total, tratamiento con globulina antitimocito, EICH y linfopenia **Virus respiratorios, adenovirus:** por reactivación. Factor de riesgo: EICH **VHB, VHC:** por reactivación **Otros virus:** sarampión, parotiditis, rubéola, parvovirus B19, virus BK/JC, VHH-8. Por pérdida de inmunidad específica por linfocitos B
Hongos	***Candida:*** por mucositis, uso de antibióticos y neutropenia. Menor incidencia con la profilaxis antimicótica, salvo especies resistentes a los triazoles *(Candida krusei, Candida glabrata)* **Mohos:** incluidos *Aspergillus, Fusarium,* clase Zygomicetes, entre otros. Factores de riesgo en el TCMH alógeno: neutropenia prolongada, edad avanzada, compatibilidad HLA, retraso en el prendimiento	***Aspergillus:*** factores de riesgo: EICH, disminución de la IC, edad avanzada, tratamiento con corticoesteroides, fracaso del injerto, citopenias, sobrecarga de hierro **Otros mohos:** incluidos *Fusarium,* orden Mucorales. Factores de riesgo en el TCMH alógeno: EICH, infección por CMV previa al trasplante ***Candida:*** menor incidencia con la profilaxis antimicótica	***Aspergillus*, otros mohos:** factores de riesgo: EICH, edad avanzada, tratamiento con corticoesteroides, fracaso del injerto, citopenias, sobrecarga de hierro ***Pneumocystis jirovecii:*** relacionado con EICH. Menor incidencia con profilaxis
Parásitos		***Pneumocystis jirovecii:*** relacionado con EICH, menor incidencia con profilaxis ***Toxoplasma:*** por reactivación. Factores de riesgo: depleción de linfocitos T, inmunodepresión grave, TCMH alógeno	

[a]Basado principalmente en estudios sobre regímenes mieloablativos. El paradigma para el período precoz previo al prendimiento se diferencia de forma notable de los regímenes no mieloablativos, pero en el período tras el prendimiento es similar.

[b]Las infecciones tardías tras el prendimiento se suelen encontrar exclusivamente en los TCMH alógenos y no autólogos por los regímenes inmunodepresores postrasplante y la EICH crónica.

CMA, complejo *Mycobacterium avium;* CMV, citomegalovirus; EICH, enfermedad del injerto contra el huésped; IC, inmunidad celular; NK, citolítico natural *(natural killer);* SCoN, estafilococos coagulasa-negativos; TB, *Mycobacterium tuberculosis;* TCMH, trasplante de células madre hematopoyéticas; TLPPT, síndrome linfoproliferativo postrasplante; VEB, virus de Epstein-Barr; VHB, virus de la hepatitis B; VHC, virus de la hepatitis C; VHH, virus del herpes humano; VHS, virus del herpes simple; VSR, virus sincitial respiratorio; VVZ, virus de la varicela-zóster.

- Entre los organismos responsables frecuentes se encuentran los estafilococos coagulasanegativos, enterococos, estreptococos, varios bacilos gramnegativos y anaerobios. Las infecciones por *Candida, Aspergillus* y otros mohos son menos frecuentes, aunque pueden aparecer.

DIAGNÓSTICO

Se debe iniciar un estudio exhaustivo, que debería incluir dos hemocultivos obtenidos en momentos distintos, análisis de orina y urocultivo, radiografía de tórax y pruebas de función hepática y estudios de imagen abdominales, según esté indicado.[1]

TRATAMIENTO

- Se deben administrar de forma puntual y correcta antibióticos de amplio espectro, y la selección del tratamiento vendrá condicionada por el origen más probable de la infección, los organismos responsables y los patrones de susceptibilidad de las bacterias y hongos del centro. Se suele emplear una cefalosporina de tercera o cuarta generación o un carbapenémico, añadiendo vancomicina si estuviera indicada.[2]
- En un 21 % de los pacientes oncológicos con fiebre neutropénica se producen complicaciones médicas graves, por lo que la mortalidad se correlaciona con la duración y gravedad de la neutropenia y el tiempo que transcurre hasta la administración de la primera dosis de antibióticos.[3] La mortalidad global es del 4-30 %.
- **En los pacientes adultos que vayan a estar neutropénicos durante 7 días o más se recomienda iniciar profilaxis antibiótica con una fluoroquinolona.**[2,4] La profilaxis antimicrobiana suele iniciarse en el momento del trasplante de células madre y se mantiene hasta que el paciente se recupera de la neutropenia o se inicia el tratamiento anti-bacteriano empírico para la fiebre neutropénica. Se ha demostrado que los factores de crecimiento, como el factor estimulador de las colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) y G-CSF, reducen la duración de la neutropenia tras el TCMH, pero no se ha probado que reduzcan la mortalidad.

FIEBRE NO NEUTROPÉNICA

- La fiebre sin signos localizadores tras el prendimiento del injerto se debe típicamente a una causa infecciosa.
  - Se debería realizar una búsqueda exhaustiva del agente responsable, para la cual se deberían realizar hemocultivos rutinarios y para detectar organismos anaerobios, micobacterias y hongos; análisis de orina y urocultivos; muestras de sangre para detección de citomegalovirus (CMV); y TC sinusal, torácica, abdominal y pélvica.
  - La tabla 14-2 resume los agentes causales más frecuentes.
- **La fiebre que aparece en el momento del prendimiento suele ser secundaria al síndrome del prendimiento.**
  - El síndrome del prendimiento cursa con fiebre asociada a exantema, neumonitis, hiperbilirrubinemia o diarrea.
  - Se deberían descartar infecciones con un estudio completo de la sepsis.
  - Si no se reconoce ninguna infección, se debería plantear la administración de un ciclo corto de corticoesteroides a dosis altas.

TABLA 14-2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD TRAS EL TCMH EN FUNCIÓN DEL PERÍODO TEMPORAL

Enfermedad	Previo al prendimiento precoz (< 2-4 semanas)	Tras el prendimiento precoz (< 3 meses)	Tras el prendimiento tardío (> 2-3 meses)
Infecciones hematógenas	Bacterias, *Candida* (sobre todo asociada a las vías venosas centrales y los pacientes que reciben NPT)	Bacterias (sobre todo SCoN), *Candida*	Organismos encapsulados como *Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis*
Supresión medular	Toxicidad farmacológica, CMV, VHH-6, EICH aguda, fracaso del injerto	CMV, VHH-6, EICH aguda, fracaso del injerto, toxicidad farmacológica	Parvovirus, CMV, fracaso del injerto, VHH-6, toxicidad farmacológica, EICH crónica
Enfermedad del SNC	**Focal:** bacterias, mohos, *Candida,* ictus, toxicidad farmacológica **Difusa:** bacterias, VHS, *Candida,* toxicidad farmacológica	**Focal:** bacterias, toxoplasmosis, mohos, recaída tumoral **Difusa:** VHH-6, CMV, criptococos, toxicidad farmacológica	**Focal:** bacterias, mohos, LMP, recaída tumoral, toxicidad farmacológica **Difusa:** VVZ, toxicidad farmacológica
Diarrea/colitis	*Clostridium difficile, Candida,* virus entéricos, enterocolitis neutropénica (tiflitis), no infecciosa (lesión mucosa por el régimen de acondicionamiento, hemorragia digestiva, infarto)	*C. difficile,* CMV, virus entéricos, adenovirus, EICH aguda, hemorragia digestiva, infarto, toxicidad farmacológica	CMV, VEB, adenovirus, *C. difficile,* virus entéricos, toxicidad farmacológica, EICH crónica, hemorragia digestiva, infarto
Esofagitis	Toxicidad farmacológica, *Candida,* VHS	Toxicidad farmacológica, CMV	Toxicidad farmacológica
Fiebre neutropénica: el riesgo de gravedad se relaciona con la duración y el grado de la neutropenia y el grado de lesión mucosa	En general bacteriana, incluidos *Staphylococcus epidermidis, Streptococcus viridans, Staphylococcus aureus, Enterobacter, Escherichia coli, Klebsiella, Pseudomonas, Candida, Aspergillus,* VHS, virus respiratorios, fiebre tumoral, fiebre farmacológica, EICH aguda, EP	Bacterias, CMV, adenovirus, NP, *Aspergillus* y otros mohos, candidiasis diseminada crónica, virus respiratorios, EICH aguda, fiebre tumoral	CMV, VVZ, VEB, NP, mohos, bacterias encapsuladas, EICH crónica, fiebre farmacológica
Fiebre no neutropénica	Síndrome del prendimiento, EICH aguda, fiebre farmacológica, bacterias, virus respiratorios	CMV, sinusitis, infección de vía central, infección micótica, fiebre farmacológica	CMV, sinusitis, infección de vía central, infección micótica, fiebre farmacológica
Cistitis hemorrágica	Toxicidad por ciclofosfamida, adenovirus (infrecuente)	CMV, toxicidad por ciclofosfamida, adenovirus	Virus BK
Hepatitis	Bacterias, VHS, candidiasis diseminada crónica, enfermedad venooclusiva (síndrome de obstrucción sinusoidal) por el régimen de acondicionamiento, toxicidad farmacológica, sobrecarga de hierro	EICH aguda, VHS, CMV, VHH-6, NP, candidiasis diseminada crónica, toxicidad farmacológica, sobrecarga de hierro	VHB, VHC, VEB, VVZ (hepatitis fulminante, incluso en pacientes sin exantema), enfermedad venooclusiva, toxicidad farmacológica, EICH crónica, sobrecarga de hierro
Mucositis	VHS, *Candida,* toxicidad farmacológica (régimen de acondicionamiento), EICH aguda, *Streptococcus viridans*	VHS, *Candida,* EICH aguda	*Candida,* VHS, EICH crónica
Nefritis	Bacterias	CMV, adenovirus	Virus BK/JC
Enfermedad ocular	*Candida,* mohos	CMV, NP, toxoplasmosis	VVZ
Neumonía: infiltrado focal	Bacterias, *Aspergillus* u otros mohos (signo del halo o lesiones cavitadas), quimioterapia, EP, neumonitis por aspiración	Bacterias, *Aspergillus* u otros mohos, *Legionella,* NP, TB, *Nocardia,* CMA, recaída tumoral	Bacterias, *Aspergillus* y otros mohos, NP, *Legionella, Nocardia,* VVZ, linfoma asociado al VEB
Difusa	SDRA por el régimen de acondicionamiento, edema pulmonar por ICC (fármacos cardiotóxicos) o sobrecarga de volumen, EICH aguda, neumonitis por radiación, alveolitis hemorrágica, reacción de hipersensibilidad farmacológica, virus respiratorios, VHS	Virus respiratorios, CMV, NP, adenovirus, *Legionella,* micoplasmas, TB, CMA, criptococos, EICH aguda, neumonitis intersticial idiopática, neumonitis por radiación, alveolitis hemorrágica, enfermedad venooclusiva pulmonar	CMV, virus respiratorios, NP, adenovirus, EICH crónica, bronquiolitis obliterante con neumonía en organización, proteinosis alveolar
Exantema	VHS, *Candida,* bacterias, mohos, toxicidad farmacológica, EICH aguda	EICH aguda, bacterias, *Candida,* mohos, CMV, VHH-6, micobacterias atípicas, toxicidad farmacológica	VVZ, mohos, toxicidad farmacológica, EICH crónica

CMA, complejo *Mycobacterium avium;* CMV, citomegalovirus; EICH, enfermedad del injerto contra el huésped; EP, embolia pulmonar; ICC, insuficiencia cardíaca congestiva; LMP, leucoencefalopatía multifocal progresiva; NP, neumonía por *Pneumocystis jirovecii;* NPT, nutrición parenteral total; SCoN, estafilococos coagulasa-negativos; SDRA, síndrome de dificultad respiratoria aguda; SNC, sistema nervioso central; TB, *Mycobacterium tuberculosis;* TCMH, trasplante de células madre hematopoyéticas; VEB, virus de Epstein-Barr; VHB, virus de la hepatitis B; VHC, virus de la hepatitis C; VHH, virus del herpes humano; VHS, virus del herpes simple; VVZ, virus de la varicela-zóster.

NEUMONÍA

PRINCIPIOS GENERALES

- La neumonía es frecuente en los receptores de un TCMH. Existen múltiples causas infecciosas de neumonía, que varían según el tiempo transcurrido desde el trasplante y el tipo de infiltrado (v. tabla 14-2). Es frecuente encontrar múltiples patógenos.
  - Los **infiltrados focales** se deben a bacterias (p. ej., *Streptococcus pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa*), *Nocardia, Aspergillus* y otros mohos. Las causas no infecciosas son la aspiración, el infarto en cuña por embolia pulmonar y los micronódulos inducidos por quimioterapia.
  - Los **infiltrados difusos** se deben típicamente a virus respiratorios (p. ej., gripe, paragripal, adenovirus y virus sincitial respiratorio [VSR]), CMV, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (NP) y *Legionella.* Entre las causas no infecciosas destacan el síndrome de dificultad respiratoria del adulto, el edema pulmonar y la alveolitis hemorrágica.

DIAGNÓSTICO

- Se debería realizar una radiografía o una TC de tórax en los pacientes con sospecha de neumonía.
- Se debería realizar un cultivo de sangre y esputo, un frotis nasofaríngeo para ejecutar estudios de virus mediante inmunofluorescencia y cultivo, cuantificación de CMV en la sangre, antígeno de *Legionella* en la orina y determinación de galactomanano en sangre, según estén indicados.
- La broncoscopia con lavado broncoalveolar (LBA) suele ser útil y se debe valorar, sobre todo, en pacientes que no respondan al tratamiento convencional.
- Los nódulos pueden ser biopsiados bajo control de TC en pacientes que no tengan una trombocitopenia intensa.

TRATAMIENTO

- El tratamiento empírico debe cubrir los patógenos más probables.
- La selección de los antibióticos depende de los patrones de susceptibilidad de las bacterias institucionales y del microbioma del propio paciente.
- Si se sospecha una neumonía bacteriana, **es típico empezar con la administración de una cefalosporina de tercera o cuarta generación asociada o no a vancomicina.** Si se sospecha *Legionella,* se podría añadir azitromicina o una quinolona.
- Si se sospecha una neumonía micótica, se debe iniciar un tratamiento con amfotericina B o un azol de amplio espectro.
- El tratamiento de virus, NP, micobacterias o *Nocardia* se suele retrasar hasta haber demostrado esta causa, dados los posibles riesgos de la polifarmacia.

DIARREA

PRINCIPIOS GENERALES

- La diarrea es frecuente tras el TCMH y se asocia a múltiples causas (v. tabla 14-2).
- En el período **previo al prendimiento del injerto,** las causas típicas son las lesiones mucosas en relación con la quimioterapia de acondicionamiento, la enterocolitis por *Clostridium difficile,* la enteritis vírica y la enterocolitis neutropénica (tiflitis).
- En el período **posterior al prendimiento,** las causas más habituales son la EICH, el CMV, los adenovirus y la enterocolitis por *C. difficile.* Es más raro que se deban a bacterias patógenas (p. ej., *Salmonella, Shigella, Yersinia* y *Campylobacter*) y parásitos (p. ej., *Cryptosporidium* y *Giardia*).

DIAGNÓSTICO

- Se debe obtener una TC abdominal y pélvica en los pacientes con diarrea moderada a grave.
- Se deben realizar coprocultivos, determinación de la toxina de *C. difficile* en las heces y estudio de las mismas para descartar huevos y parásitos, según esté indicado.
- Se deben medir las transaminasas y cuantificar CMV en la sangre. Es importante recordar que la enteritis por **CMV** es una enfermedad principalmente local y que puede que los virus no se detecten en la circulación sistémica.
- La diarrea persistente durante el período posterior al prendimiento del injerto obliga a plantearse la realización de una colonoscopia, dado que la posibilidad de EICH y de causas infecciosas, como CMV, es aproximadamente la misma y en ocasiones coexisten.

TRATAMIENTO

- Se debería plantear la administración de tratamiento empírico contra *C. difficile.*
- Si se confirma, el tratamiento de la enterocolitis neutropénica consiste en antibióticos de amplio espectro.
- El tratamiento de otros procesos, como la enterocolitis por CMV o la EICH, se debe retrasar hasta que se confirme el diagnóstico de forma definitiva.

VIRUS DEL HERPES SIMPLE

PRINCIPIOS GENERALES

- La incidencia de infección por el virus del herpes simple (VHS) ha disminuido con la profilaxis antivírica. Antes de la administración habitual de esta profilaxis, hasta un 80 % de los receptores de TCMH sufrían una reactivación del VHS.

- La enfermedad por el VHS suele aparecer en receptores de un TCMH con una EICH crónica.
- **En todos los receptores de TCMH positivos para el VHS se debería administrar aciclovir o valaciclovir durante los períodos previos al prendimiento e inmediatamente posterior al mismo.**
- La profilaxis frente al VHS no está indicada en receptores seronegativos para este virus, aunque el donante sea seropositivo para el VHS.
- La administración de ganciclovir para profilaxis del CMV también protege de la reactivación del VHS.

DIAGNÓSTICO

- Los pacientes suelen consultar por úlceras orales; sin embargo, estas pueden progresar a una mucositis grave y esofagitis.
- La enfermedad diseminada es poco frecuente y en ella se produce la replicación vírica en los pulmones, hígado, aparato digestivo y sistema nervioso central (SNC).
- El VHS genital representa solo un porcentaje pequeño de las reactivaciones del VHS.
- Se debería solicitar un frotis para reacción en cadena de la polimerasa (PCR) del VHS en todas las lesiones mucocutáneas sospechosas. La PCR para el VHS de la sangre y el líquido cefalorraquídeo (LCR) se debería realizar ante la sospecha de enfermedad diseminada. En el estudio histopatológico de los órganos infectados es típico identificar inclusiones víricas.

TRATAMIENTO

El **aciclovir** sigue siendo el tratamiento de elección. En casos resistentes a este fármaco se puede emplear foscarnet o cidofovir.

VIRUS DE LA VARICELA-ZÓSTER

PRINCIPIOS GENERALES

- La incidencia de enfermedad por el virus de la varicela-zóster (VVZ) ha disminuido con la **profilaxis antivírica.** Sin embargo, sigue siendo frecuente, aparece hasta en un 40 % de los receptores de TCMH, y en general debuta cuando se interrumpen los antivíricos profilácticos.
- La enfermedad por VVZ suele aparecer durante los 12 primeros meses siguientes al prendimiento del injerto o en receptores de un TCMH con EICH crónica.
- **Todos los receptores de TCMH seropositivos para el VVZ deberían recibir aciclovir o valaciclovir durante al menos 12 meses tras el prendimiento del injerto.** Los antivíricos profilácticos se deberían mantener si el paciente tiene una EICH crónica.

- El uso de ganciclovir para profilaxis de CMV también protege frente a la reactivación del VVZ.
- **Los receptores de un TCMH seronegativos para VVZ que están expuestos a personas con una enfermedad activa por el VVZ deberían recibir la inmunoglobulina intravenosa frente a varicela-zóster (IGVZ) si es posible durante las primeras 96 h posteriores a la exposición.** Sin embargo, en Estados Unidos ya no se comercializa la IGVZ. VariZIG®, que es una formulación para dosificación intramuscular de IgG de VVZ concentrada, está disponible gracias a un protocolo de acceso ampliado patrocinado por Cangene Corporation/FFF Enterprises (1-800-843-7477); es posible conseguir el envío en 24 h.

DIAGNÓSTICO

- La reactivación del VVZ suele cursar con una infección cutánea y afectación de un dermatoma único, aunque en ocasiones se afectan dermatomas múltiples.
- Es más raro que se produzca una infección por VVZ diseminada, con afectación pulmonar, hepática, digestiva y cutánea y meningoencefalitis o mielitis.
- En general no es preciso hacer pruebas confirmatorias cuando las lesiones cutáneas son compatibles con herpes zóster.
- En los casos con sospecha de diseminación del VVZ o afectación del SNC se debería realizar una detección directa de los ácidos nucleicos del virus en la sangre y el LCR.
- En el estudio histopatológico de las muestras de los órganos infectados, se identifican las inclusiones víricas típicas.

TRATAMIENTO

El **aciclovir** es el fármaco de elección; en caso de resistencia al mismo, se puede emplear foscarnet o cidofovir.

CITOMEGALOVIRUS

PRINCIPIOS GENERALES

- La incidencia de enfermedad por CMV se ha reducido entre los receptores de TCMH con la introducción del **tratamiento preventivo** de la infección asintomática por CMV. Sin esta profilaxis, hasta un 35 % de los pacientes desarrollan enfermedad por CMV.
- Todos los receptores de TCMH alógeno y autólogo que son seropositivos frente al CMV y tienen un riesgo alto deberían ser sometidos a la detección selectiva en sangre de la viremia por CMV con una prueba de ácidos nucleicos o determinación del antígeno pp65 de forma semanal. **Si se obtienen dos resultados positivos consecutivos, se debería iniciar el tratamiento profiláctico.**

- El antivírico de elección es ganciclovir; otras alternativas son valganciclovir, foscarnet y cidofovir.
- Se necesitan como mínimo 2 semanas de tratamiento y un resultado negativo en una prueba indicadora para poder suspender el tratamiento antivírico.

- Los **factores de riesgo** de la enfermedad por CMV son:
  - Receptores de TCMH **alógeno:** seropositividad para CMV del donante o el receptor; uso de dosis altas de corticoesteroides; depleción de linfocitos T; EICH aguda o crónica, y uso de donantes no compatibles o no relacionados.
  - Receptores de TCMH **autólogo:** selección de CD34+, uso de corticoesteroides en dosis altas y radioterapia corporal total o fludarabina como parte del régimen de acondicionamiento.
- La **enfermedad por CMV** suele producirse durante los primeros 100 días tras el prendimiento del injerto. Sin embargo, el uso generalizado del tratamiento preventivo ha permitido observar un aumento de la incidencia de enfermedad por CMV de aparición tardía (> 100 días después del prendimiento).
- La enfermedad por CMV puede coexistir con otros trastornos, como la EICH. No son raras las coinfecciones con bacterias, *P. jirovecii* y *Aspergillus*.

DIAGNÓSTICO

- Es frecuente que los pacientes sometidos a un TCMH desarrollen una neumonía.
- Los pacientes también pueden sufrir esofagitis, gastritis, enterocolitis y hepatitis.
- Es más rara la aparición de meningoencefalitis y retinitis.
- El diagnóstico depende de demostrar la replicación del virus en presencia de un síndrome clínico compatible con enfermedad invasiva por CMV.
- En los casos con sospecha de neumonía por CMV se debería realizar un LBA y mandar muestras para **cultivo vírico en vial protegido.** Sin embargo, se debe tener precaución a la hora de interpretar los resultados, dado que es frecuente que el CMV se descame hacia la vía respiratoria, por lo que no se correlaciona necesariamente con la enfermedad. Sin embargo, si el resultado del cultivo en vial protegido es negativo, el diagnóstico de neumonía por CMV será muy improbable.
- Se debería realizar una prueba de detección de CMV en sangre, usando **pruebas de ácidos nucleicos o determinación del antígeno pp65.** En la neumonía, la hepatitis y la enfermedad diseminada suele existir una viremia detectable, mientras que la enfermedad digestiva suele ser local y puede no asociarse a una viremia detectable.
- En los órganos afectados suelen existir datos histopatológicos de enfermedad por CMV, como inclusiones nucleares. Para confirmar la afectación por CMV del tubo digestivo, es necesaria en general una biopsia.

TRATAMIENTO

- El tratamiento consiste en administrar **ganciclovir** como tratamiento de primera línea. Alternativas a este son valganciclovir, foscarnet y cidofovir.
- En general está indicada la administración de inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) o inmunoglobulina frente a CMV de banco para tratamiento de la neumonía por CMV.
- Cada vez se reconocen más virus resistentes a fármacos. La falta de reducción de la replicación vírica tras 1-2 semanas de administración de los fármacos obliga a realizar un análisis de las mutaciones UL97 y UL54 para detectar resistencias a fármacos antivíricos.

VIRUS DEL HERPES HUMANO 6

- El virus del herpes humano (VHH)-6 es la causa de la **roséola,** un exantema febril de la infancia. Igual que todos los virus del herpes, **puede establecer una latencia.** Casi todos los niños están ya infectados por este virus a los 3 años.
- Es frecuente la reactivación del VHH-6 en los receptores de TCMH alógeno durante el período precoz tras el trasplante. Se desconoce la importancia clínica de la viremia por el VHH-6, pero se ha asociado a fiebre, exantema, hepatitis, síndrome por neumonía idiopática, supresión medular y retraso en el prendimiento de las plaquetas y los monocitos.
- Con menos frecuencia, la reactivación del VHH-6 en el SNC se asocia a una **encefalitis límbica aguda.** Esta complicación suele encontrarse durante el período precoz tras el prendimiento, es más frecuente cuando se emplea sangre del cordón umbilical, se emplean anticuerpos monoclonales frente a CD3 o se elige un donante no compatible en HLA y puede provocar una profunda pérdida de memoria, convulsiones, ligera pleocitosis del LCR e importantes alteraciones en el lóbulo temporal medial en la RM.
- Se ha administrado con variable éxito tratamiento con **ganciclovir** y **foscarnet** en algunos casos aislados.

INFECCIONES POR VIRUS RESPIRATORIOS

- Se describen infecciones por virus respiratorios hasta en un 20 % de los receptores de TCMH; un 30-40 % de los pacientes que debutan con una infección de las vías respiratorias superiores acaban desarrollando enfermedad de las vías respiratorias inferiores. Los factores de riesgo para la progresión a las vías respiratorias inferiores son edad superior a 65 años, uso de acondicionamiento mieloablativo, neutropenia o linfopenia grave y diagnóstico de base de leucemia.
- La etiología de las infecciones por virus respiratorios debería determinarse mediante frotis nasofaríngeo o LBA para estudio de virus.
- **Las causas víricas más frecuentes de enfermedad respiratoria en los receptores de TCMH son la gripe, el virus paragripal, el VSR y el adenovirus.**[5] Cada vez se reconocen más algunos virus emergentes, como metaneumovirus humano, coronavirus, enterovirus y rinovirus.
- Los síntomas de las infecciones respiratorias víricas son parecidos; la aparición de disnea puede indicar progresión a enfermedad de las vías respiratorias inferiores o sobreinfección

bacteriana.

- Los receptores de TCMH eliminan típicamente virus durante prolongados períodos de tiempo y deben ser sometidos a medidas de aislamiento más prolongadas.

GRIPE

PRINCIPIOS GENERALES

- **Todos los candidatos a TCMH, receptores, contactos domésticos y profesionales sanitarios deberían recibir la vacuna trivalente inactivada de la gripe cada año.** En los receptores de TCMH se debería administrar la vacuna 6 meses después del trasplante, dada la ausencia de respuesta inmunitaria en el período precoz.
- Se debería valorar la **quimioprofilaxis** para candidatos o receptores de un TCMH, contactos domésticos y profesionales sanitarios no vacunados que se exponen a la gripe.
- Son frecuentes las complicaciones de la gripe en los receptores de TCMH, entre las que se encuentran una alta frecuencia de progresión a neumonía, sobreinfecciones micóticas o bacterianas y muerte. Los factores de riesgo de complicaciones son la linfopenia absoluta, el uso de corticoesteroides y la infección por gripe poco tiempo después del trasplante.

DIAGNÓSTICO

Se establece por determinación de ácidos nucleicos, estudio de anticuerpos por fluorescencia directa (AFD) o cultivo del virus a partir de un frotis nasofaríngeo o líquido de LBA.

TRATAMIENTO

- El tratamiento consiste en inhibidores de la neuraminidasa, como **oseltamivir y zanamivir.**
- Cada vez se describen más resistencias frente a los inhibidores de M2, como amantadina y rimantadina.
- La selección de los antivíricos depende de la susceptibilidad de la cepa responsable anual y de las recomendaciones que emiten los Centers for Disease Control and Prevention de Estados Unidos.
- Los huéspedes inmunodeprimidos se siguen beneficiando del tratamiento si se inicia durante las 48 h siguientes al inicio de los síntomas.
- Algunos expertos recomiendan prolongar el tratamiento durante 10 días si los pacientes siguen sintomáticos tras 5 días de tratamiento.

PARAGRIPAL

- El virus paragripal aparece durante todo el año y puede provocar infecciones que van desde asintomáticas a neumonías graves con fracaso respiratorio en los receptores de TCMH. Otras manifestaciones son el síndrome de Guillain-Barré, la encefalomielitis diseminada aguda y la parotiditis.
- Son frecuentes las coinfecciones con bacterias y hongos; la enfermedad de las vías respiratorias inferiores sugiere mal pronóstico.
- El diagnóstico se suele establecer mediante AFD o cultivo del virus en material de un frotis nasofaríngeo o líquido de LBA.
- Las opciones terapéuticas son limitadas; se ha empleado **ribavirina** p.o. e i.v. con resultados variables.

VIRUS SINCITIAL RESPIRATORIO

PRINCIPIOS GENERALES

- Las infecciones por VSR se suelen manifestar en los receptores de un TCMH con síntomas en las vías respiratorias superiores, aunque también puede ocasionar infecciones en las vías respiratorias inferiores graves.[5]
- Las infecciones de las vías respiratorias superiores se asocian a una elevada morbilidad y mortalidad y con frecuencia se vinculan a copatógenos importantes.
- Los **factores de riesgo** de enfermedad grave son la fase previa al prendimiento, la linfopenia y la existencia de una enfermedad respiratoria obstructiva de base.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se realiza con AFD o cultivo de virus en frotis nasofaríngeo o líquido de LBA.

TRATAMIENTO

- Las opciones terapéuticas son la ribavirina en aerosol, la IGIV y el anticuerpo monoclonal frente a VSR palivizumab. No se han realizado ensayos aleatorizados controlados para definir la mejor opción terapéutica.
- El fármaco más empleado es la **ribavirina en aerosol;** sin embargo, es preciso administrarla en un cuarto con presión negativa por el riesgo de teratogenicidad. Posiblemente su mayor utilidad es prevenir la progresión de la infección de las vías respiratorias superiores a una enfermedad de las vías inferiores.
- Se ha propuesto usar ribavirina oral o intravenosa como alternativa. Es preciso sopesar el uso de ribavirina sistémica frente a su eficacia no confirmada y los posibles riesgos.
- El palivizumab se suele reservar para tratar el VSR y para su profilaxis en pacientes pediátricos.

ADENOVIRUS

PRINCIPIOS GENERALES

- Los adenovirus producen a menudo infección de las vías respiratorias superiores o inferiores, pero también son causa posible de conjuntivitis, hepatitis, enteritis y cistitis hemorrágica.
- La infección por adenovirus es relativamente frecuente en los receptores de un TCMH, con una mortalidad elevada por hepatitis fulminante y enfermedad diseminada.
- Los factores de riesgo de enfermedad grave son los injertos deplecionados de linfocitos T, los trasplantes no compatibles en HLA, la EICH y el uso de fármacos frente a los linfocitos T, como GAT y alemtuzumab.

DIAGNÓSTICO

- El diagnóstico se establece típicamente mediante AFD, pruebas de ácidos nucleicos o cultivo vírico. Las pruebas de ácidos nucleicos son las más sensibles.
- La detección de adenovirus en dos o más localizaciones es predictiva de enfermedad invasiva en receptores de TCMH.

TRATAMIENTO

- Las opciones terapéuticas son cidofovir, ribavirina, vidarabina e IGIV.
- El más empleado es **cidofovir,** que según los casos publicados obtiene resultados mixtos; se debe tener cuidado en evitar la nefrotoxicidad irreversible.
- La vidarabina muestra actividad *in vitro* frente a los adenovirus y se ha empleado como tratamiento de la cistitis hemorrágica.
- Si fuera posible, se debería tratar de reducir la inmunodepresión.

INFECCIONES POR HONGOS INVASIVOS (IHI)

- Pueden ser producidas por hongos endémicos u oportunistas y las presentaciones son muy variadas, desde enfermedades respiratorias inespecíficas hasta una neumonía fulminante.
- Los pacientes receptores de TCMH son más susceptibles a los hongos oportunistas ubicuos por los regímenes de inmunodepresión.
- **Las IHI más frecuentes en los receptores de TCMH se deben a *Aspergillus* (43 %), *Candida* (28 %), otros mohos como *Fusarium* y *Scedosporium* (16 %) y la clase Zygomicetes (8 %).**[6]
- Los factores de riesgo en general son el uso de antibióticos, la colocación de vías centrales, la neutropenia, la EICH y el uso prolongado de corticoesteroides.

- Los fármacos tópicos pueden reducir la colonización de la boca y la piel, pero no previenen las infecciones invasivas o diseminadas de tipo micótico.
- Los pacientes con riesgo alto de IMI (aquellos con una neutropenia prolongada y los que tienen una EICH que necesita corticoesteroides) deberían recibir profilaxis con triazoles. Se suele emplear **fluconazol.**

ASPERGILOSIS

PRINCIPIOS GENERALES

- La aspergilosis invasiva es la infección micótica más frecuente en los pacientes con TCMH.
- Las infecciones por mohos patógenos en el TCMH se suelen deber a una exposición respiratoria, además de por el agua contaminada.
- Los factores de riesgo de una aspergilosis invasiva son los receptores de TCMH (máximo riesgo), la neutropenia prolongada, el uso de corticoesteroides, la EICH, la enfermedad por CMV y la edad avanzada. Los pacientes con neumopatías crónicas, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y los que reciben corticoesteroides tienen un riesgo notablemente aumentado de sufrir una aspergilosis necrosante crónica y una aspergilosis pulmonar invasiva.
- El **tratamiento antimicótico profiláctico** de elección para los receptores de TCMH sigue siendo **fluconazol,** con un beneficio demostrable en supervivencia.[7-9]
  - En los pacientes con antecedentes de aspergilosis invasiva a pesar de la profilaxis con fluconazol, es posible administrar voriconazol como profilaxis secundaria.
  - El uso de flujo laminar o la filtración de aire frente a partículas de alta eficiencia en los pacientes sometidos a trasplante de médula ósea u otros enfermos de alto riesgo evita la aspergilosis invasiva.

DIAGNÓSTICO

- La infección por *Aspergillus* se puede manifestar principalmente como una enfermedad pulmonar, que va desde la hipersensibilidad hasta la angioinvasión y produce cuatro síndromes fundamentales: aspergilosis broncopulmonar alérgica; neumonía necrosante crónica por *Aspergillus;* aspergiloma, y aspergilosis pulmonar invasiva.
- En los pacientes gravemente inmunodeprimidos, *Aspergillus* se puede diseminar por vía hematógena y producir endoftalmitis, endocarditis y abscesos cardíacos, renales, hepáticos, esplénicos, de tejidos blandos y óseos.
- El diagnóstico de la infección se establece mediante cultivo y con la prueba del galactomanano en suero o líquido de LBA y se sugiere ante algunas características de imagen.
- La **prueba del galactomanano** es específica y muestra una sensibilidad más alta para detectar *Aspergillus* en los pacientes sometidos a un TCMH que en los receptores de

trasplantes de órganos sólidos (TOS).

- La sensibilidad y la especificidad del galactomanano oscilan entre el 70 y el 80 %, pero se pueden ver confundidas por la situación de neutropenia y el uso simultáneo de antimicóticos, condición en la cual la sensibilidad disminuye por debajo del 30 %.[10]
- La prueba del galactomanano en líquido de LBA posiblemente tenga una sensibilidad mejor y mayor especificidad.[11] Los factores de confusión son el momento de realización de la broncoscopia en relación con la evolución de la infección y el procesamiento de las muestras de LBA.

- El aspecto típico de la aspergilosis invasiva en la TC consiste en lesiones nodulares con el signo del halo o una cavidad. Sin embargo, el aspecto en la TC puede verse modificado por el recuento de neutrófilos, la EICH y la inmunodepresión, y se han descrito opacidades de árbol en flor y otras lesiones distintas.

TRATAMIENTO

- El fármaco de elección para tratar la aspergilosis invasiva es el **voriconazol,** debido a la mejor tolerancia y aumento de la supervivencia en comparación con los resultados obtenidos al administrar amfotericina B.[12]
  - Se deben monitorizar las concentraciones séricas.
  - Los efectos secundarios son trastornos visuales, exantema y alteraciones en las pruebas de función hepática.
- La **amfotericina B liposómica** es una alternativa en los pacientes que no toleran el voriconazol, y se observa una mejora del pronóstico al comenzar el tratamiento de forma precoz.
- También se puede emplear **posaconazol** en los pacientes que no toleran el voriconazol como tratamiento primario o de rescate. Para garantizar la absorción es precisa una ingesta adecuada de calorías, y se deberían monitorizar también las concentraciones séricas.
- Se ha publicado que la **caspofungina** es un tratamiento primario y de rescate eficaz en receptores de TCMH.
- Se puede plantear el tratamiento doble con voriconazol más caspofungina o amfotericina B liposómica y caspofungina en pacientes con enfermedad refractaria o progresiva. Sin embargo, en este momento no se dispone de pruebas que revelen que el tratamiento combinado resulte más eficaz que el primario.

CANDIDA

- La candidiasis invasiva se suele deber a una diseminación de una *Candida* endógena que coloniza el tubo digestivo.
- Los factores de riesgo son la neutropenia, la mucositis grave, las vías venosas centrales, los antibióticos de amplio espectro, la EICH digestiva grave y la colonización previa por *Candida.*

- En ocasiones, el primer signo de infección diseminada es un exantema maculopapuloso eritematoso.
- **La profilaxis antimicótica con fármacos de tipo triazol** ha reducido de forma significativa la morbilidad y la mortalidad de la infección por *Candida* invasiva.
  - Sin embargo, se ha observado un aumento de la incidencia de infecciones por ***Candida* resistente al fluconazol,** incluidas *Candida krusei* y algunas cepas de *Candida glabrata.*
  - Los receptores de un TCMH autólogo tienen un riesgo inferior de candidiasis invasiva y en general no es necesario administrar profilaxis frente a *Candida.*
  - El fármaco de elección para la profilaxis de *Candida* es **fluconazol,** y por lo general suele iniciarse el tratamiento al comenzar los regímenes de acondicionamiento.[2,4,7-9] No parece que el tratamiento con dosis altas de fluconazol aumente el beneficio sobre las dosis habituales de 200 mg/día, pero las dosis inferiores a esta muestran una eficacia variable y no se recomiendan.
- Las **equinocandinas** (p. ej., caspofungina, micafungina y anidulafungina) son tratamientos de primera línea para la candidemia en receptores de un TCMH. Los casos refractarios o que tienen afectación valvular o del SNC necesitan amfotericina B.

MUCORALES

PRINCIPIOS GENERALES

- El término **mucormicosis** alude a infecciones por hongos del orden de los Mucorales, dentro del cual los más frecuentes son las especies de *Rhizopus.* Estos organismos son ubicuos en la naturaleza y la mayor parte de las personas nos exponemos todos los días. La vía de exposición habitual es la inhalación de las esporas.
- La mucormicosis es una emergencia micótica; entre el 0,1-2 % de los receptores de TCMH sufren esta infección y la mortalidad es alta (36-91 %).[13] Incluso tratada con éxito, la infección puede ser origen de grave desfiguración de los supervivientes.
- La frecuencia de infección ha estado aumentando durante estas dos últimas décadas, sobre todo en pacientes con tumores malignos hematológicos y receptores de TCMH y aquellos casos en los que es difícil el diagnóstico precoz y la infección puede progresar con rapidez.
- Los **tipos de infección** son la pulmonar, rinocerebral, cutánea, digestiva y del SNC.
  - Pueden aparecer infecciones diseminadas, en general tras una enfermedad pulmonar o rinocerebral.
  - La **infección pulmonar** suele afectar a diabéticos o inmunodeprimidos, sobre todo aquellos pacientes neutropénicos. **Se trata de la forma más frecuente de infección en receptores de TCMH,** seguida de la enfermedad diseminada. En los receptores de TCMH, la mucormicosis pulmonar suele aparecer tras la resolución de la neutropenia y tras producirse el prendimiento del injerto y se asocia al tratamiento con corticoesteroides para la EICH.

- La enfermedad rinocerebral es más frecuente en diabéticos y rara en los pacientes sometidos a un TCMH.
- La afectación cutánea se ha descrito en receptores de TCMH y también en pacientes con tumores malignos hematológicos. También se puede encontrar en el lugar de entrada de una vía venosa central.
- En general, la mucormicosis del SNC se produce por diseminación a partir de un origen pulmonar o rinocerebral.

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

- Las características clínicas dependen del tipo de infección.
- Los síntomas de la infección pulmonar son la fiebre que no se resuelve con antibióticos, la disnea, la tos y el dolor torácico de tipo pleurítico. La angioinvasión y la consiguiente necrosis tisular pueden causar hemoptisis y resultar mortales si se afectan los vasos principales.
- La mucormicosis rinocerebral puede presentarse con dolor en la cara, lesiones necróticas negras, secreción nasal y de la mucosa palatina, fiebre, celulitis periorbitaria, proptosis y deficiencias visuales.

Pruebas diagnósticas

- Puede resultar difícil establecer el **diagnóstico,** dado que la presentación clínica puede recordar a otras IMI y a que los Mucorales se aíslan en el ambiente y son frecuentes contaminantes/colonos.
- **La prueba de referencia para el diagnóstico es el cultivo positivo o el estudio histopatológico de un lugar estéril,** como un aspirado con aguja, una biopsia de tejido o líquido pleural. El cultivo no es fiable; el procesamiento de los tejidos que incluye molerlos destruye el organismo y es frecuente que el moho no crezca. Por eso, la biopsia y el estudio histopatológico son las pruebas más sensibles y específicas.
- La posibilidad de una infección se plantea ante un cultivo positivo de un lecho no estéril (p. ej., líquido de LBA) en un paciente con factores de riesgo adecuados y evidencia clínica/de TC compatible con enfermedad por Mucorales.
- La TC de tórax es la mejor prueba para determinar la extensión de la enfermedad pulmonar. Los hallazgos pulmonares son la cavitación, la consolidación lobular, las masas aisladas, la enfermedad nodular o los infartos en cuña. La presencia de más de 10 nódulos pulmonares, el derrame pleural o la asociación a una sinusitis invasiva ayudan a distinguir los Mucorales de *Aspergillus.*[14]

TRATAMIENTO

- Para obtener buenos resultados con el tratamiento se debe seguir un abordaje en cuatro etapas: diagnóstico rápido, corrección de los factores de riesgo subyacentes, desbridamiento quirúrgico agresivo y tratamiento antimicótico adecuado.
- **Es clave el diagnóstico rápido, dado que cualquier retraso en el inicio del tratamiento antimicótico adecuado se asocia a un aumento de la mortalidad.**
- El estrecho control de la diabetes y la corrección rápida de una cetoacidosis de base, la reducción de la dosis o la suspensión de los corticoesteroides u otros inmunodepresores y la posible administración de G-CSF a pacientes neutropénicos también son medidas importantes.
- El **desbridamiento quirúrgico** del tejido infectado y necrótico es un factor independiente de buena evolución y se debe realizar en la enfermedad rinocerebral; también se puede plantear en otras localizaciones, como la pulmonar, si fuera posible. Dada la naturaleza superficial de la enfermedad cutánea, el diagnóstico precoz y el desbridamiento quirúrgico con injertos cutáneos consigue resultados muy favorables.
- No se ha establecido la dosis óptima para tratar estas infecciones, aunque la duración del tratamiento debe oscilar entre 3 y 6 semanas.
- El fármaco de elección para el tratamiento de las infecciones por Mucorales son dosis altas de **formulaciones lipídicas de amfotericina B** (amfotericina B liposómica o complejo de amfotericina B lipídica en dosis entre 5 y 7,5 [mg/kg]/día). Estos fármacos muestran una excelente penetración pulmonar en comparación con la amfotericina B desoxicolato y menos efectos secundarios, y se ha demostrado una mejora de la supervivencia.[14]
- El voriconazol no es activo *in vitro*. El posaconazol muestra actividad *in vitro,* pero las concentraciones séricas que se pueden conseguir en los pacientes se encuentran típicamente por debajo de la CIM_{90}, por lo que ninguno de los dos se recomienda como tratamiento de primera línea en monoterapia.
- Sin embargo, el posaconazol se ha empleado como alternativa en pacientes que no pueden tolerar la amfotericina B o como tratamiento de rescate.

FUSARIUM

PRINCIPIOS GENERALES

- Las especies de *Fusarium* se suelen encontrar en el suelo y en las plantas, y la patogenia depende de tres factores: colonización, lesión tisular e inmunodepresión.
- En las poblaciones inmunodeprimidas, se trata fundamentalmente de una enfermedad nosocomial. Los reservorios para la misma son los sistemas de agua de los hospitales y el contacto entre los pacientes.
- La fusariosis es rara en los receptores de TOS, suele permanecer localizada y se asocia a una mortalidad menor.
- La patogenia de la fusariosis puede relacionarse con varias características de virulencia de la cepa concreta de *Fusarium,* incluidas las micotoxinas, que se consideran responsables de la

leucopenia, y la producción por parte de algunas especies de ciclosporina, que su-prime el sistema inmunitario del huésped. Sin embargo, no se han realizado estudios para valorar si estas moléculas se expresan en el contexto de la enfermedad invasiva.

- Los factores de riesgo son el TCMH, la gravedad y duración de la inmunodepresión, las sondas permanentes, la neutropenia (sobre todo en el período previo al prendimiento precoz), el tratamiento corticoesteroideo (especialmente durante el período posterior al prendimiento en presencia de una EICH crónica), la colonización, las lesiones tisulares o los receptores de un injerto de un donante incompatible o no relacionado a nivel de HLA.
- La prevención se basa en tratar las lesiones cutáneas antes de comenzar la inmunodepresión y en reducir la exposición ambiental a *Fusarium.* Ningún antimicótico se ha empleado con éxito para la profilaxis de *Fusarium.*

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

- La presentación clínica incluye fiebre refractaria, lesiones cutáneas e infecciones sinopulmonares.
- Las lesiones cutáneas pueden ser púrpura, máculas, lesiones en dianas y múltiples nódulos subcutáneos dolorosos.
- Las lesiones cutáneas por *Fusarium* en inmunocompetentes son menos abundantes y localizadas y típicamente aparecen tras una solución de continuidad de la piel.
- La lesión cutánea característica en la fusariosis diseminada es similar a la del ectima gangrenoso y corresponde a máculas rojizas o grisáceas con ulceración central o escara negra.
- La elevada incidencia de lesiones cutáneas en la enfermedad diseminada contrasta con la baja incidencia y menor número de lesiones cutáneas en la aspergilosis diseminada.

Pruebas diagnósticas

- El diagnóstico se puede establecer biopsiando una lesión cutánea durante la fusariosis diseminada.
- Las características clínicas y radiológicas de la mucormicosis invasiva y la fusariosis son parecidas e inespecíficas. Por eso, resulta prácticamente imposible establecer el diagnóstico a partir de la clínica y es esencial recuperar *Fusarium* de los cultivos de las muestras adecuadas para el diagnóstico definitivo.
- El estudio completo debe incluir hemocultivo, pruebas analíticas, valoración radiológica de los senos y pulmones (con TC) y biopsia de la piel para cultivo, estudio histopatológico y tinción para hongos.
- A diferencia de otros tipos de mohos invasivos, es frecuente recuperar *Fusarium* en las muestras de sangre de pacientes con enfermedad diseminada, y la fungemia puede ser la única manifestación de la infección.[15] Es frecuente que los cultivos se vuelvan positivos en fases relativamente precoces de la enfermedad diseminada.

TRATAMIENTO

- No se dispone de tratamiento óptimo para *Fusarium.* **Se trata de un organismo muy resistente a la mayor parte de los antimicóticos.**
- Las claves del tratamiento de la fusariosis han sido tradicionalmente las **formulaciones lipídicas de amfotericina B.** Sin embargo, la susceptibilidad *in vitro* de *Fusarium* a la amfotericina B no es buena.
- El ketoconazol, el miconazol, el fluconazol y el itraconazol no muestran actividad *in vitro* frente a *Fusarium.*
- Además, *Fusarium* es resistente de forma intrínseca a las equinocandinas caspofungina, micafungina y anidulafungina.
- **Parece que el voriconazol es más eficaz que la amfotericina B liposómica tanto *in vitro* como *in vivo* como tratamiento primario y de rescate en la mayoría de las especies,** y se asocia a un perfil de efectos secundarios menor.[16] El voriconazol está aprobado actualmente como tratamiento de la fusariosis refractaria.
- El posaconazol también es activo frente a las especies de *Fusarium* tanto *in vitro* como en modelos animales. **El posaconazol puede ser útil como tratamiento de rescate de casos refractarios.**
- La resección quirúrgica del tejido necrótico infectado es una parte importante del tratamiento de la fusariosis, junto con la retirada inmediata de las vías venosas centrales y la corrección de la inmunodepresión de base.
- Se debería reducir o interrumpir por completo el tratamiento con corticoesteroides, si fuera posible. Se debería valorar aumentar el recuento de neutrófilos mediante la administración de G-CSF y GM-CSF recombinantes o transfusiones de leucocitos.

COMPLICACIONES INFECCIOSAS ASOCIADAS AL TRASPLANTE DE ÓRGANOS SÓLIDOS

- La mejora de los regímenes inmunodepresores ha reducido la incidencia de rechazo del injerto, pero ha aumentado el riesgo de infecciones y tumores malignos mediados por virus. El diagnóstico precoz y específico de las infecciones invasivas, junto con un tratamiento agresivo rápido, resultan clave para conseguir una buena evolución clínica.
- La etiología de las infecciones incluye tanto organismos frecuentes adquiridos en la comunidad como enfermedades propias de huéspedes inmunodeprimidos.
  - El uso creciente de profilaxis con antimicrobianos ha modificado la epidemiología de las infecciones en los receptores de TOS, y posiblemente todavía seguirá cambiando.
  - La incidencia de CMV y NP se ha reducido de forma significativa en esta población.
  - Lamentablemente, también se ha observado un aumento de las resistencias a antimicrobianos en esta población.
- El diagnóstico clínico se puede complicar por la **disminución o ausencia total de los signos y síntomas habituales de inflamación o infección, lo que se traduce en infecciones avanzadas o diseminadas cuando se presentan clínicamente.**

- Además, los trastornos de la anatomía asociados al trasplante del órgano pueden dificultar el diagnóstico; entre las causas no infecciosas de fiebre se encuentran el rechazo del injerto, la toxicidad de los fármacos y las reacciones autoinmunitarias, que pueden confundirse con procesos infecciosos.
- Las pruebas serológicas no suelen resultar útiles para establecer el diagnóstico por el retraso en la seroconversión en estos pacientes inmunodeprimidos. Por suerte, la reciente disponibilidad de pruebas de antígenos o ácidos nucleicos de tipo cuantitativo facilita el diagnóstico precoz; sin embargo, a menudo se necesitan pruebas invasivas, como biopsias tisulares y técnicas de imagen avanzadas, para establecer el diagnóstico.

- Tras confirmar el diagnóstico, la selección de los antibióticos se complica por la frecuencia de interacciones farmacológicas con los medicamentos inmunodepresores.
- El tratamiento antimicrobiano exclusivo se considera inadecuado en los pacientes con acumulaciones de líquido no drenadas, hematomas o tejidos desvitalizados, que deben ser desbridados de forma quirúrgica agresiva y precoz.
- El riesgo de infección viene condicionado fundamentalmente por dos factores: las exposiciones epidemiológicas y el estado neto de inmunodepresión.
  - Para valorar las **exposiciones epidemiológicas** se debe obtener una anamnesis detallada de los posibles encuentros con patógenos y los factores de riesgo del donante y el receptor, incluido el contacto con los patógenos habituales adquiridos en la comunidad en su región específica.
  - El **estado neto de inmunodepresión** tiene en consideración el tipo, la dosis, la duración y la secuencia de los tratamientos inmunodepresores; las enfermedades o trastornos comórbidos de base; la existencia de tejidos desvitalizados o acumulaciones de líquido en los órganos trasplantados; los dispositivos invasivos (vías venosas centrales, sondas urinarias, drenajes, etc.); el estado del sistema inmunitario del huésped, incluida la neutropenia y la hipogammaglobulinemia; los problemas metabólicos (uremia y malnutrición); y la infección por virus inmunomoduladores, como el CMV, el virus de Epstein-Barr (VEB), el VHH-6 y los virus de las hepatitis B (VHB) y C (VHC).
- El diagnóstico diferencial se debe modificar por el uso de profilaxis antimicrobiana.
- La reactivación de infecciones puede producirse a partir del donante o del receptor y es importante realizar una detección selectiva de múltiples enfermedades antes del trasplante para asegurarse de desarrollar una estrategia preventiva.
- Además, algunas infecciones asintomáticas pueden quedar desveladas o acelerar su progresión con los fármacos inmunodepresores empleados, incluidas las infecciones por el virus del Nilo occidental, VHS, VHC y virus de la coriomeningitis linfocítica.
- Es posible dividir los riesgos y las etiologías de las infecciones postrasplante en tres períodos temporales: **precoz tras el trasplante** (primer mes), **período intermedio** (1-6 meses) y **período tardío** (más de 6 meses) (tabla 14-3). Esta distribución temporal puede variar entre los distintos centros de trasplante que usan distintos regímenes de inmunodepresión, entre los diferentes tipos de trasplante y en las diferentes poblaciones de pacientes, pero puede servir como una guía general.

VIRUS DEL HERPES SIMPLE

PRINCIPIOS GENERALES

- La enfermedad de los receptores de un TOS es distinta porque **eliminan virus con mayor frecuencia, presentan manifestaciones más frecuentes y graves por la enfermedad y pueden tener presentaciones atípicas,** lo que retrasa el diagnóstico.
- La enfermedad se suele deber a una **reactivación del virus,** aunque se ha descrito enfermedad por una infección primaria del aloinjerto. Se produce típicamente en los pocos meses posteriores al trasplante.
- Los factores de riesgo incluyen la seropositividad para el VHS en el receptor, con una incidencia aproximada que oscila entre el 35 y el 68 % sin profilaxis; por tanto, se debería comprobar el estado serológico de todos los receptores de TOS antes del mismo.[17]
- La prevención mediante la administración **profiláctica de ganciclovir, aciclovir, valaciclovir y valganciclovir** se debería plantear en todos los receptores de órganos seropositivos que no reciban profilaxis frente a CMV. La profilaxis frente a la reactivación de CMV suele cubrir también al VHS.
  - Se debería mantener la profilaxis durante 1 mes como mínimo. Si los pacientes siguen sufriendo reactivaciones sintomáticas frecuentes, se debería mantener el tratamiento supresor.
  - Es posible administrar **tratamiento supresor** con seguridad durante varios años, y se asocia a menos resistencia al aciclovir que el tratamiento intermitente.

TABLA 14-3 INFECCIONES EN RECEPTORES DE TRASPLANTES DE ÓRGANOS SÓLIDOS SEGÚN EL TIEMPO TRANSCURRIDO DESDE LA INFECCIÓN

Período precoz postrasplante (< 1 mes)	Período intermedio (1-6 meses)	Período tardío postrasplante (< 6 meses)
Causadas por infecciones derivadas del donante o del receptor; complicaciones infecciosas de la cirugía del trasplante o la hospitalización	Causadas por la activación de infecciones latentes. Máximo riesgo de infecciones oportunistas	Causadas, en general, por infecciones adquiridas en la comunidad como consecuencia de la menor inmunodepresión; infecciones del órgano trasplantado infrecuentes
Infecciones resistentes a antimicrobianos adquiridas durante el ingreso hospitalario, incluidos SARM, ERV, *Candida* no *albicans*, *Aspergillus* resistentes	**Con profilaxis (NP, CMV, VHS, VHC):**	**Reducción de la inmunodepresión:**
Aspiración	infecciones por poliomavirus (BK), nefropatía	CMV (colitis, retinitis)
Infección de la vía	Diarrea infecciosa: colitis por *C. difficile*, *Cryptosporidium*, orden Microsporidia, CMV, rotavirus	Hepatitis (VHB, VHC)
Infección de la herida	Infección por el VHC	Encefalitis por el VHS
Fugas anastomóticas e isquemia	Virus respiratorios, incluidos adenovirus, gripe, VSR, paragripal	Adquiridas en la comunidad (Nilo occidental)
Colitis por *Clostridium difficile*	*Cryptococcus neoformans*	Virus BK (LMP)
	Infección latente por enfermedades relacionadas con protozoos, como toxoplasmosis, *Leishmania*, enfermedad de Chagas	Cáncer cutáneo
	Mycobacterium tuberculosis y micobacterias no tuberculosas	Linfoma asociado al VEB, TLPPT
		Neumonía adquirida en la comunidad: virus respiratorios, neumococos, *Legionella*, etc.
		Infecciones urinarias
		Aspergillus, mohos atípicos, *Mucor*, *Nocardia*, *Rhodococcus*

Infecciones derivadas del donante: enfermedad fúngica y bacteriana Infecciones endémicas (histoplasmosis, tuberculosis) (infrecuentes) Infecciones asociadas al injerto como VHS, VCML, rabdovirus, virus del Nilo occidental, VIH, *Trypanosoma cruzi*, toxoplasmosis	**Sin profilaxis:** NP Virus del herpes (VEB, VHS, VVZ, CMV) Infección por el VHB Infecciones micóticas endémicas, como histoplasmosis, coccidioidomicosis, blastomicosis *Listeria, Nocardia, Toxoplasma, Strongyloides Leishmania, T. cruzi*	**Mayor inmunodepresión debida a una función inadecuada del injerto:** Infecciones oportunistas: NP, *Cryptococcus*, nocardiosis, etc. Infecciones adquiridas en la comunidad graves, sobre todo gripe, *Listeria*
Infecciones derivadas del receptor (colonización): *Aspergillus, Pseudomonas*		

CMV, citomegalovirus; ERV, *Enterococcus* resistentes a la vancomicina; LMP, leucoencefalopatía multifocal progresiva; NP, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*; SARM, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina; TLPPT, trastorno linfoproliferativo postrasplante; VCML, virus de la coriomeningitis linfocítica; VEB, virus de Epstein-Barr; VHB, virus de la hepatitis B; VHC, virus de la hepatitis C; VHS, virus del herpes simple; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; VSR, virus sincitial respiratorio; VVZ, virus de la varicela-zóster.

DIAGNÓSTICO

- La presentación clínica suele consistir en **vesículas o úlceras en las regiones orolabial, genital o perianal.**
- También puede encontrarse una enfermedad visceral y diseminada (esofagitis, hepatitis y neumonitis). La presentación habitual con la diseminación incluye fiebre, leucopenia y hepatitis. La neumonitis es más frecuente en trasplantados de corazón-pulmón.
- El **diagnóstico se establece mediante PCR** (más sensible que el cultivo de tejidos), que es la prueba de elección, mediante AFD de las lesiones o de otras muestras y el cultivo.

TRATAMIENTO

- El régimen terapéutico depende de la gravedad y la localización de la enfermedad y se debería mantener hasta la resolución completa de todas las lesiones.
  - La enfermedad mucocutánea limitada se puede tratar con **aciclovir, valaciclovir o ganciclovir** orales.
  - El tratamiento con **aciclovir i.v.** se debería iniciar con rapidez en pacientes con enfermedad diseminada o visceral o enfermedad cutánea extensa.[17]
  - Se debería valorar una reducción de los tratamientos inmunodepresores.
- **Se debe sospechar una resistencia cuando los pacientes no respondan a un tratamiento adecuado con aciclovir.** En estos casos se deberían pedir pruebas complementarias, como confirmación analítica de la infección por el VHS con estudio de sensibilidad al aciclovir. Si se encuentran resistencias, se podría emplear foscarnet o cidofovir.

CITOMEGALOVIRUS

PRINCIPIOS GENERALES

- La seroprevalencia del CMV oscila entre el 30 y el 97 % en la población general y es una de las causas de morbilidad principales en los pacientes sometidos a un TOS.[18] Sin profilaxis, el CMV debuta durante los 3 primeros meses tras el trasplante.
- **El CMV tiende a invadir el aloinjerto, se ha implicado en las lesiones agudas y crónicas del mismo y aumenta el riesgo de rechazo del injerto.**
- El máximo factor de riesgo para la enfermedad por CMV es el trasplante de un órgano de un donante seropositivo a un receptor seronegativo. Otros factores de riesgo son el estado neto de inmunodepresión, los anticuerpos antilinfocito (sobre todo durante el tratamiento frente al rechazo) y los receptores de trasplantes de intestino delgado, pulmón o páncreas.
- Las estrategias preventivas pueden incluir profilaxis o tratamiento preventivo. En este momento no existe consenso sobre cuál es el mejor método.
  - La **profilaxis** consiste en administrar un régimen antivírico a todos los pacientes de riesgo, que debe iniciarse poco tiempo después del trasplante y mantenerse durante 3-6 meses. Los beneficios incluyen la prevención de la reactivación de otros virus del herpes, y **se ha demostrado que reduce la pérdida del injerto y mejora la supervivencia.**[18] Desafortunadamente, la enfermedad por CMV de aparición tardía se describe cuando se interrumpe la profilaxis y se asocia a una mortalidad más alta.
  - El **tratamiento preventivo** consiste en monitorizar semanalmente la replicación del CMV mediante la determinación del antígeno pp65 o PCR e iniciar el tratamiento con valganciclovir o ganciclovir i.v. en los pacientes que presenten signos precoces de replicación del CMV. Los beneficios del tratamiento preventivo son menores coste y menos toxicidad de los fármacos; sin embargo, para aplicarlo es precisa una monitorización estrecha.
- La **profilaxis** para el trasplante de hígado y riñón vírgenes, el trasplante cardíaco, el trasplante de páncreas o páncreas/riñón y todos los receptores de trasplante intestinal consiste en **valganciclovir, ganciclovir oral o ganciclovir i.v.,** y la profilaxis debería comenzar en el día 10 del postoperatorio y mantenerse durante 3-6 meses.[18] En los rec+eptores seropositivos es posible administrar este régimen durante 3 meses.
  - En los receptores de trasplante pulmonar o de corazón-pulmón vírgenes, se puede administrar ganciclovir i.v. o valganciclovir oral durante al menos 6 meses. Los receptores seropositivos siguen el mismo régimen que los de trasplantes cardíacos descrito anteriormente.
  - En los receptores de trasplante de corazón o pulmón, se puede añadir también inmunoglobulina frente a CMV.
  - La profilaxis se debería usar también en los pacientes que reciben tratamientos antilinfocito.
  - No es necesaria la profilaxis frente al CMV en los donantes seronegativos con injertos seronegativos, pero deberían recibir sangre negativa para CMV o hemoderivados deplecionados de leucocitos para prevenir una infección primaria por CMV.

DIAGNÓSTICO

- Los síntomas pueden incluir desde un cuadro vírico, con fiebre, malestar, leucopenia y trombocitopenia hasta una enfermedad invasiva, como hepatitis, neumonitis con tos sin expectoración, retinitis, colitis, suprarrenalitis con insuficiencia suprarrenal o meningoencefalitis en relación con una vasculitis por CMV.
- **El diagnóstico se suele realizar con la prueba de determinación del antígeno pp65 o PCR,** y ambas pruebas muestran una sensibilidad y especificidad superior a los cultivos.
- Una carga vírica más alta en la PCR se asocia a enfermedad invasiva tisular, mientras que las cargas menores suelen indicar una infección asintomática.
- Es posible seguir las concentraciones con la determinación del antígeno o la PCR para orientar el tratamiento y monitorizar la respuesta al mismo, aunque la estandarización es variable según el centro.
- Es posible recurrir al estudio histopatológico, pero es una técnica invasiva.

TRATAMIENTO

- El tratamiento es **ganciclovir i.v.** hasta que los síntomas se resuelven y la viremia se vuelve indetectable, en general en 2-4 semanas.[18]
- Se puede emplear también **valganciclovir oral** en la enfermedad leve a moderada por CMV con una eficacia parecida.
- Se puede plantear la adición de inmunoglobulina frente a CMV.
- En los CMV resistentes al ganciclovir, unos estudios realizados en receptores de TOS han demostrado buenos resultados con foscarnet, aunque la nefrotoxicidad es un efecto secundario relevante.

VIRUS DE EPSTEIN-BARR Y TRASTORNO LINFOPROLIFERATIVO POSTRASPLANTE

PRINCIPIOS GENERALES

- En los receptores de un TOS, **el VEB se suele transmitir a través del injerto de un donante seropositivo o cuando se emplean hemoderivados sin reducción de los leucocitos.** Por tanto, antes del trasplante se debería determinar la serología del VEB para estratificar el riesgo de este virus.
- La mediana de tiempo hasta la aparición de la infección primaria por el VEB son 6 semanas tras el TOS, con reactivaciones a los 2-3 meses tras el trasplante.
- **El VEB está vinculado con la mayor parte de los casos de trastorno linfoproliferativo postrasplante (TLPPT),** y la incidencia de este cuadro está aumentando entre los receptores de trasplantes de órganos.
  - La máxima frecuencia de TLPPT en el TOS se encuentra durante el primer año posterior al trasplante.

- Se encuentra genoma del VEB en la mayor parte de los TLPPT de linfocitos B diagnosticados durante el primer año posterior al TOS, mientras que una cuarta parte a un tercio de casos de TLPPT tardíos son negativos para el VEB en los linfocitos B. Es más probable que el TLPPT negativo para el VEB suceda más de 1 año después del TOS.

- Los **factores de riesgo** para el TLPPT precoz son la infección primaria por el VEB, la edad joven, una falta de compatibilidad en el CMV o enfermedad por este virus, receptores seronegativos (vírgenes a nivel inmunitario) con órganos de donantes seropositivos y anticuerpos antilinfocito policlonales.
  - Los factores de riesgo para la enfermedad tardía son la duración de la inmunodepresión, la edad más avanzada del receptor y el tipo de trasplante.
  - El tipo de órgano trasplantado modifica la estratificación del riesgo, de forma que los receptores de trasplantes de intestino tienen el máximo riesgo (hasta un 32 %) y los de trasplante renal el menor (1-2 %).[19]
- El TLPPT se puede encontrar también en receptores de TCMH, especialmente en los que tienen una grave citopenia de linfocitos T (tras la depleción de linfocitos T, uso de anticuerpos frente a los linfocitos T y trasplantes de sangre del cordón umbilical) o EICH crónica. En los pacientes sometidos a un TCMH, el incremento de la carga del VEB es máximo en los pacientes con riesgo de sufrir un TLPPT; por eso, la vigilancia cuantitativa de la carga vírica permite identificar a los pacientes de alto riesgo.
- Además de limitar la inmunodepresión, **no hay ninguna profilaxis aceptada para el TLPPT.**

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

- Los síndromes patológicos asociados al VEB tras el TOS incluyen un **síndrome parecido a la mononucleosis** en el que la enfermedad precoz cursa con fiebre, malestar, faringitis exudativa, adenopatías, hepatoesplenomegalia y linfocitosis atípica.
- El VEB se asocia también a **enfermedades específicas de órgano,** como hepatitis, neumonitis, síntomas digestivos con hemorragia o perforación y trastornos hematológicos, como leucopenia, trombocitopenia y anemia hemolítica. Todos estos síndromes se pueden presentar igual que el TLPPT.
- El TLPPT puede ser de indolente a fulminante, y la magnitud de la enfermedad oscila desde lesiones nodulares localizadas que pueden afectar al aloinjerto hasta una enfermedad diseminada de forma extensa, caracterizada por una proliferación linfoide tras el trasplante.
- En este momento no se dispone de ningún sistema de estadificación para el TLPPT.
- Se describen recaídas del TLPPT aproximadamente en un 5 % de los casos.[19]

Pruebas diagnósticas

- El diagnóstico de TLPPT se establece mediante el estudio del tejido, en el que se deberían analizar los ácidos nucleicos específicos del VEB mediante **hibridación del ARN y**

también mediante inmunotinción para los antígenos latentes específicos del VEB.

- También debe valorarse la infección por CMV.
- **La serología no es fiable** en pacientes inmunodeprimidos por las alteraciones en la respuesta humoral, por lo que no se debería emplear para diagnosticar el VEB o el TLPPT en esta población.
- No está clara la utilidad de la determinación de la carga del VEB porque no está estandarizada entre los laboratorios.
- En los receptores de trasplantes de pulmón o corazón-pulmón, la determinación de la carga del VEB en líquido de LBA puede ser un buen predictor del TLPPT.[19]
- La TC corporal total puede plantearse como prueba en la evaluación inicial del TLPPT.
- La TC/RM craneal también se incluye porque la existencia de lesiones del SNC condiciona el tratamiento y el pronóstico.
- Antes de realizar la biopsia es preciso solicitar una TC de alta resolución para definir mejor las lesiones pulmonares identificadas en la radiografía de tórax.
- La ecografía o la TC del abdomen o la endoscopia digestiva están indicadas ante la sospecha de lesiones intraabdominales.
- Se está empezando a emplear también la tomografía por emisión de positrones (TEP).

TRATAMIENTO

- **El tratamiento suele iniciarse reduciendo la inmunodepresión, algo que consigue que regrese el TLPPT en un 50 % de los pacientes.**[19,20]
- Se han empleado también la resección quirúrgica y la radioterapia local como tratamientos adyuvantes.
- Aunque no existen evidencias para apoyar el uso de fármacos antivíricos, se han empleado ganciclovir y aciclovir. El ganciclovir muestra *in vitro* una eficacia 10 veces superior frente al VEB y es el fármaco preferido.
- Cada vez existen más evidencias favorables a la administración de **rituximab,** que es el anticuerpo monoclonal humanizado quimérico frente a CD20, como tratamiento del TLPPT refractario.[19,21,22] Para poderse beneficiar de este tratamiento se tiene que demostrar la expresión de CD20 en muestras tisulares de TLPPT. Los efectos secundarios son el síndrome de lisis tumoral, la reactivación del CMV, la hipogammaglobulinemia prolongada y la perforación intestinal en el TLPPT intestinal.
- En los pacientes con una alta carga vírica en el momento del diagnóstico, será posible medir la respuesta al tratamiento siguiendo la reducción y eliminación del VEB. Este descenso se suele corresponder con la regresión clínica e histológica, salvo en el caso de los pacientes que reciben rituximab.
- Los factores que determinan mal pronóstico en los pacientes con un TLPPT son un mal nivel funcional, enfermedad a múltiples niveles, la enfermedad del SNC, TLPPT negativo para el VEB, TLPPT distinto de linfocitos B y coinfección por el VHB o VHC.

VIRUS DE LA VARICELA-ZÓSTER

PRINCIPIOS GENERALES

- El zóster es frecuente en los receptores de TOS, con una incidencia aproximada del 10 % durante los primeros 4 años tras el trasplante.[23]
- La prevención se puede realizar con aciclovir oral u otro régimen para profilaxis del CMV o el VHS. Existen datos insuficientes para recomendar la supresión a largo plazo.
- **Antes del trasplante se debería vacunar a los pacientes vírgenes para el VVZ con la vacuna de la varicela** si no presentan contraindicaciones al menos 2-4 semanas antes del trasplante y 4-6 semanas en la enfermedad terminal de los órganos por la menor frecuencia de seroconversión. No se debería usar la vacuna frente al zóster porque contiene 15 veces más virus vivos.
- Se debería administrar la **profilaxis postexposición** a los receptores de un TOS vírgenes que tengan una exposición significativa a un individuo infectado (contacto doméstico, contacto cara a cara significativo o compañero de habitación en el hospital).[23]
  - Las opciones incluyen la inmunoprofilaxis pasiva con IGVZ y/o tratamiento antivírico. Lamentablemente, la IGVZ ya no está disponible en la mayor parte de los hospitales, se debe administrar durante las 96 h siguientes a la exposición y no previene la enfermedad, aunque reduce su gravedad cuando se puede administrar.
  - No se ha realizado una evaluación en ensayos clínicos del tratamiento antivírico como profilaxis postexposición en los pacientes con TOS, aunque es una alternativa cuando no se dispone de IGVZ. Se realizaría con un tratamiento durante 7-10 días con valaciclovir o aciclovir.

DIAGNÓSTICO

- El zóster se presenta como lesiones vesiculosas dolorosas que afectan a ≤ 2 dermatomas adyacentes.
- La diseminación es infrecuente, pero puede aparecer. La neuralgia puede anteceder al desarrollo de las vesículas.
- **En los casos típicos el diagnóstico se establece por la clínica o con PCR** (la prueba más sensible) o estudio de fluorescencia directa en los casos atípicos o con sospecha de enfermedad diseminada o visceral. El cultivo vírico es menos sensible y más lento.

TRATAMIENTO

- **El tratamiento con aciclovir i.v. se debería iniciar de forma precoz en los pacientes con un TOS que tienen una varicela primaria, porque existe riesgo de enfermedad grave.**[23]
- Se debe plantear una reducción de la inmunodepresión, dejando igual o aumentando la dosis de corticoesteroides para una posible respuesta de estrés.

- No se han demostrado beneficios significativos con IGIV o IGVZ.
- Es posible tratar un zóster limitado a dermatoma con valaciclovir o famciclovir oral de forma ambulatoria, bajo estrecha monitorización. Sin embargo, la reactivación del VVZ en el ganglio trigémino (herpes zóster oftálmico) o en el ganglio geniculado (síndrome de Ramsay-Hunt) se debería tratar con aciclovir i.v., porque puede producir ceguera o parálisis facial e hipoacusia, respectivamente.
- La enfermedad diseminada debería ser tratada con aciclovir i.v.

INFECCIONES POR POLIOMAVIRUS

PRINCIPIOS GENERALES

- Se pueden detectar infecciones por poliomavirus en casi un 60 % de los receptores de trasplantes renales, y son una **causa significativa de fracaso del injerto.** Puede aparecer una nefropatía infecciosa en el 1-10 % de los casos.[24]
- Aunque los virus JC y SV40 pueden ser causa de nefropatía en esta población, **la más frecuente es el virus BK.**
- La infección por el virus BK se ha asociado a **dos complicaciones mayores en los receptores de trasplantes:** 1) nefropatía, en general en receptores de trasplante renal, con una incidencia del 1-10 %, y 2) cistitis hemorrágica, que suele aparecer en receptores de un TCMH alógeno, con una incidencia del 5-15 %.[24]
  - También se asocia con menos frecuencia a neumonitis, síndrome hemofagocítico, retinitis y encefalitis.
  - En los receptores de aloinjertos renales, puede ocasionar una cistitis hemorrágica, viruria asintomática, nefritis intersticial, obstrucción ureteral y aumento de la creatinina.
- La infección primaria por el virus BK suele ser asintomática y aparece durante la primera década de la vida. Posteriormente se establece una infección latente en la vía renoureteral.
- Se observa una viruria asintomática por BK en un pequeño porcentaje de los huéspedes inmunocompetentes de forma intermitente, pero en los inmunodeprimidos, sobre todo en aquellos sometidos a un TOS o TCMH, se encuentran niveles más altos de replicación del virus BK.
- Un 30-50 % de los receptores de trasplante renal con una viruria por BK de alta intensidad progresan a viremia y nefropatía.[24]
- El virus produce una pérdida directa de las células epiteliales del túbulo renal y la inflamación secundaria a la necrosis, y la denudación de la membrana basal tubular condiciona infiltración por linfocitos, atrofia tubular y fibrosis.
- En la actualidad, la frecuencia de pérdida del injerto por la nefropatía es < 10 %.
- Los **factores de riesgo** independientes de nefropatía asociada al virus BK son el tratamiento de inducción con GAT, el tacrolimús, el micofenolato de mofetilo, las lesiones de isquemiareperfusión durante el trasplante, la incompatibilidad de HLA y los corticoesteroides.[24]

- Para prevenir la nefropatía, se debería someter a los receptores de un trasplante renal a la detección selectiva regular de la replicación del virus BK para identificar a los individuos de riesgo antes de que el aloinjerto sufra cambios significativos.

DIAGNÓSTICO

- El primer signo clínico de la nefropatía asociada al virus BK suele ser un aumento gradual de la creatinina sérica, pero indica una lesión tubular extensa con inflamación.
- El diagnóstico definitivo se establece mediante el estudio histológico del tejido con identificación de los cambios citopáticos secundarios a este virus. Dada la naturaleza focal de la destrucción, se deben tomar dos biopsias como mínimo.

TRATAMIENTO

- El tratamiento de la nefropatía por BK en los trasplantados renales sin signos de rechazo agudo del injerto es **reducir la inmunodepresión.**[24,25] El principal objetivo será controlar la replicación del virus BK y mantener la función del aloinjerto renal, que se puede monitorizar mediante creatinina sérica, carga vírica de BK y estudio histológico del aloinjerto.
- La recuperación inmunitaria específica frente al virus BK tarda 1-2 meses.
- En los pacientes que mantienen una carga de virus BK plasmática de alto nivel mantenida a pesar de reducir la inmunodepresión, **se podría plantear el tratamiento antivírico,** aunque no se han realizado ensayos clínicos controlados aleatorizados sobre estos fármacos en la infección por el virus BK.
  - Se ha empleado **cidofovir** para la nefropatía asociada a BK, pero los estudios han obtenido resultados conflictivos sobre su eficacia clínica. En un estudio se demostró que, aunque no mejoraba la velocidad de eliminación del virus BK al comparar el cidofovir con placebo, la supervivencia del injerto sí mejoró de forma significativa (pérdida de injerto del 15 % frente al 73 % sin tratamiento).[24,26]
  - La leflunomida tiene propiedades antivíricas e inmunodepresoras, lo que la convierte en una atractiva candidata para tratar a los pacientes con una nefropatía asociada a BK y rechazo agudo. Por desgracia, no se dispone de muchas evidencias sobre su eficacia y causa efectos secundarios tóxicos significativos.
  - Se ha empleado también IGIV, pero ningún estudio la ha comparado con los otros tratamientos.
- No existen recomendaciones basadas en la evidencia para el tratamiento de la nefropatía asociada a BK en los pacientes con un rechazo agudo concurrente.

INFECCIONES POR HONGOS INVASIVOS

- Los receptores de trasplante hepático muestran una frecuencia más alta de infecciones micóticas comparados con otros receptores de TOS, con una incidencia que alcanza el 40 % y una mortalidad que se puede aproximar al 100 %.[27]

- Los factores de riesgo para desarrollar una infección invasiva en los trasplantados hepáticos son el aumento de la creatinina sérica, los tiempos quirúrgicos prolongados, el retrasplante, la sobrecarga de hierro y la colonización por *Candida* en el momento del trasplante.
- Los receptores de trasplantes renales comerciales son otra población con una frecuencia aumentada de IMI, entre las que destacan la aspergilosis, seguida de la mucormicosis.
- Véase en el capítulo 13 información sobre las infecciones por criptococos.[28]

CANDIDIASIS

PRINCIPIOS GENERALES

- **Las infecciones por *Candida* son la IMI más frecuente en los pacientes sometidos a un TOS**, representan más de la mitad de los casos, y la frecuencia global de candidiasis invasiva ha aumentado ligeramente con el tiempo.
- La candidiasis invasiva suele aparecer durante los 3 primeros meses posteriores al trasplante, más pronto que otras micosis invasivas.
- Salvo en la población de trasplantados hepáticos, los estudios sobre **profilaxis** en pacientes sometidos a un TOS han sido limitados, lo que convierte esta opción en un aspecto discutido. **Los ensayos aleatorizados controlados realizados de forma prospectiva en trasplantados hepáticos han demostrado que la profilaxis antimicótica en pacientes de alto riesgo reduce la frecuencia de candidiasis invasiva.**
  - En esta población se debería administrar profilaxis a los pacientes que tengan al menos dos de los siguientes factores de riesgo: retrasplante, cirugía prolongada o repetida, insuficiencia renal, elevadas necesidades transfusionales (> 40 unidades de hemoderivados), coledocoyeyunostomía y colonización preoperatoria por *Candida.*[29]
  - No existe consenso acerca de la duración, aunque la recomendación actual serían 4 semanas.
  - El tratamiento de elección es el **fluconazol**, salvo que exista riesgo de *Aspergillus,* en cuyo caso se debería buscar un antimicótico activo frente a ambos hongos.
  - Es importante recordar que se ha demostrado que la profilaxis con fluconazol aumenta la frecuencia de infecciones por especies de *Candida* distintas de la *albicans.*
- En los pacientes sometidos a un trasplante intestinal, aunque no existen datos suficientes a nivel clínico para apoyar la profilaxis, la elevada frecuencia de infecciones por *Candida,* que alcanza hasta un 28 % en algunas series, condiciona que se emplee de forma habitual la profilaxis antimicótica con fluconazol o, ante la sospecha de especies de *Candida* distintas de la *albicans,* de formulaciones lipídicas de amfotericina B.[29] Se recomienda administrar profilaxis durante al menos 4 semanas o hasta que se cure por completo la anastomosis.

DIAGNÓSTICO

- El diagnóstico se establece recuperando *Candida* de un lugar corporal o líquido estéril.

- Los cultivos solo son sensibles para el aislamiento de *Candida* aproximadamente en un 70 % de los casos.[29]
- Se dispone de pruebas aprobadas por la FDA para el diagnóstico, pero no se emplean mucho en clínica.
- La prueba del (1⇒3)-β-D-glucano tiene una sensibilidad del 70 %, con una especificidad del 87 %.[29,30]
- La identificación de la especie concreta de *Candida* responsable de la infección es importante para la selección del tratamiento. En general no se necesitan pruebas de susceptibilidad, porque esta suele poder predecirse a partir de la especie y el perfil de susceptibilidad local, aunque puede ser beneficioso en el caso de *C. glabrata* con posible resistencia a los azoles o en casos de fracaso terapéutico.

TRATAMIENTO

- No se han realizado estudios aleatorizados en pacientes sometidos a un TOS para valorar las distintas modalidades terapéuticas, de forma que las recomendaciones son parecidas a las que se realizan para otros pacientes.[29]
- En general, el tratamiento de elección será una **equinocandina** (dosis de carga de caspofungina de 70 mg seguida de 50 mg diarios).[29,31]
  - Las posibles alternativas son amfotericina B en formulación lipídica, fluconazol y voriconazol, según los factores individuales de cada paciente.
  - *C. glabrata* puede ser resistente al fluconazol y al voriconazol, en cuyo caso se prefiere un equinocandina. *C. krusei* también puede mostrar una relativa resistencia al fluconazol, pero es susceptible al voriconazol. Es posible realizar pruebas de susceptibilidad para orientar el tratamiento.
  - *Candida parapsilosis* puede ser menos sensible a las equinocandinas.
- El aislamiento de *Candida* en las vías respiratorias no suele indicar una infección invasiva y no necesita tratamiento salvo que sea un trasplantado pulmonar o en el que exista una posible traqueobronquitis de la anastomosis.[29] El diagnóstico de la traqueobronquitis por *Candida* se basa en la inspección visual y la confirmación histológica.

INFECCIONES PARASITARIAS

- Las infecciones parasitarias siguen siendo las menos reconocidas de todas las infecciones en los trasplantes de órganos y los estudios son limitados, por lo que la mayor parte de las recomendaciones terapéuticas se basan en la opinión de expertos exclusivamente.
- La enfermedad parasitaria puede ser consecuencia de la reactivación de una infección latente en el receptor, una nueva infección o la transmisión a través del órgano donante.
- Es frecuente la coinfección. Se ha relacionado al CMV con un aumento del riesgo de infecciones parasitarias invasivas, pero las infecciones bacterianas diseminadas también son coinfecciones frecuentes.

- Cabe esperar que aumente la incidencia de infecciones parasitarias, en parte por un menor uso de regímenes inmunodepresores basados en la ciclosporina a favor de otros que no incluyen el efecto antiparasitario de este fármaco.[32]

STRONGYLOIDES

PRINCIPIOS GENERALES

- *Strongyloides stercoralis* infecta a 80-100 millones de personas en todo el planeta y es endémico en la región tropical y subtropical, incluida la parte suroriental de Estados Unidos.[32]
- El parásito se encuentra en el suelo, desde el cual las larvas filariformes entran en la piel intacta y se dirigen hacia la luz del intestino, para emigrar atravesando su mucosa y llegar al pulmón y la mucosa duodenal, donde maduran a adultos.
- Los adultos liberan huevos hacia las heces, que pueden infectar al mismo huésped para perpetuar el ciclo. La frecuencia de autoinfección viene regulada por el estado inmunitario del huésped, en el sentido de que la maduración hasta larva filariforme se acelera con la inmunodepresión y esto aumenta la frecuencia de autoinfección.
- Las manifestaciones de la enfermedad se relacionan con las lesiones que producen las larvas cuando atraviesan los tejidos, y la gravedad de la enfermedad se correlaciona con la carga de organismos adultos.
- La estrongiloidosis se ha descrito fundamentalmente en receptores de trasplantes renales con activación de una infección latente y en trasplante intestinal de donante infectado.
- Los factores de riesgo para el **síndrome de hiperinfección y la enfermedad diseminada** son la inmunodepresión grave y el uso de corticoesteroides, que son más probables durante los primeros meses tras el trasplante porque el nivel de inmunodepresión es máximo. Los tratamientos que reducen la dosis de ciclosporina, incluidos los regímenes de depleción de los linfocitos T, también se han relacionado con esta infección.
- La mortalidad del síndrome por hiperinfección casi alcanza un 50 %, y en el caso de la enfermedad diseminada es del 70 %.[32]

DIAGNÓSTICO

- Los síndromes clínicos son la infección aguda o crónica, el síndrome por hiperinfección y la enfermedad diseminada.
- La infección aguda o crónica puede afectar al pulmón, cursar como una sepsis bacteriana o una meningitis bacteriana por exposición de la flora intestinal en relación con las lesiones causadas por las larvas, o producir una enfermedad abdominal aguda grave con diarrea sanguinolenta, íleo, obstrucción intestinal o hemorragia.
- El diagnóstico definitivo se realiza identificando larvas en las muestras clínicas, aunque la prueba de ELISA y la aglutinación indirecta en partículas de gelatina son muy sensibles y

específicas.
- Es posible encontrar eosinofilia durante la infección aguda, pero no en la forma crónica ni en la enfermedad grave.

TRATAMIENTO

- El fármaco de elección es la **ivermectina,** y la duración del tratamiento dependerá de la gravedad.[32]
- Una opción terapéutica alternativa es el albendazol.

COMPLICACIONES INFECCIOSAS ASOCIADAS A LOS FÁRMACOS BIOLÓGICOS INMUNOMODULADORES

- Los avances técnicos de esta última década han llevado a la introducción de muchos nuevos fármacos biológicos, capaces de modular el sistema inmunitario.
- Los **tratamientos antilinfocitos** son los siguientes:
  - Fármacos que deplecionan los linfocitos T, GAT y alemtuzumab.
  - Tratamientos de bloqueo coestimuladores no deplecionadores, como los antagonistas del receptor de la interleucina 2 (IL), basiliximab y daclizumab, y los antagonistas del antígeno de los linfocitos T citotóxicos (CTLA)-4, belatacept y abatacept.
  - Fármacos que deplecionan los linfocitos B, como rituximab.
- Los **inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF)-α** permiten tratar procesos inflamatorios crónicos, como la artritis reumatoide, la enfermedad de Crohn, la sarcoidosis, la psoriasis y la espondilitis anquilosante. Este grupo comprende anticuerpos monoclonales, como el infliximab, el adalimumab y el certolizumab pegol, y el receptor de TNF-α soluble, etanercept.
- Aunque estos compuestos se asocian a un riesgo de infecciones menor que los inmunodepresores no específicos tradicionales, como los corticoesteroides o la azatioprina, **la susceptibilidad a la infección sigue siendo alta** y los clínicos deben mantener la vigilancia.

FÁRMACOS QUE DEPLECIONAN LOS LINFOCITOS T

- Los tratamientos contra los linfocitos T consiguen una depleción de estas células en función de la dosis. La administración de estos fármacos, como la GAT o el alemtuzumab, se suele realizar para tratar o prevenir el rechazo del aloinjerto y la EICH.
- La **GAT** son anticuerpos monoclonales generados mediante la vacunación de conejos o caballos con timocitos o linfocitos T humanos.
  - La GAT induce la depleción de los linfocitos B y T e interfiere con la función de las células dendríticas y NK. La reconstitución de los linfocitos T alterada persiste más de 1 año tras la administración. Durante este período de tiempo se puede producir una amplia gama de infecciones.

- Las infecciones más frecuentes son bacterianas y comprenden infecciones urinarias, neumonía, infecciones hematógenas e infecciones de los lechos quirúrgicos. En ocasiones se producen infecciones por bacterias de mayor orden, como *Nocardia* o micobacterias.[33]
- Son frecuentes las infecciones víricas, incluidos los virus capaces de tener latencia y reactivarse. Por ejemplo, la GAT puede reactivar el CMV gracias a la activación por este compuesto del factor nuclear-kB (NF-kB), que posteriormente se liga a la región promotora de los genes intermedios precoces del CMV y fomenta así la replicación del virus.[33] De un modo parecido, se producen el TLPPT asociado al VEB y la nefropatía asociada al virus BK.
- Se producen con relativa frecuencia infecciones por hongos, como *Pneumocystis, Aspergillus, Candida,* otros mohos, criptococos y micosis endémicas.

- El **alemtuzumab** es un anticuerpo monoclonal humanizado frente a CD52, una glucoproteína de membrana de los linfocitos B y T, monocitos y macrófagos, y linfocitos NK.
  - El alemtuzumab está indicado para la inducción y el tratamiento del rechazo del injerto; su utilización causa una profunda depleción de linfocitos T, que persiste durante al menos 9 meses. Pueden aparecer muchas infecciones, sobre todo por el virus del herpes, infecciones víricas incidentales e IMI.
  - Cuando no se administra una profilaxis antivírica adecuada, será frecuente la reactivación de los virus del herpes (p. ej., VHS, VVZ y CMV) y podrán aparecer enfermedades graves.[33]
  - Las infecciones por virus respiratorios (p. ej., gripe, paragripal, VSR y adenovirus) pueden progresar desde las vías respiratorias superiores hasta las inferiores y asociarse a una mortalidad importante.
  - Se han descrito casos de infección por micobacterias.
  - Las infecciones micóticas comprenden *Pneumocystis, Candida, Aspergillus,* otros mohos, criptococos y micosis endémica con relativa frecuencia.
- La profunda y prolongada inmunodepresión que provocan la GAT y el alemtuzumab obliga a administrar profilaxis frente a la infección. **Se debería administrar trimeto-prima-sulfametoxazol, dapsona o atovacuona como profilaxis frente a *Pneumocystis.*** Se debería determinar la seropositividad frente a los virus del herpes e **iniciar el tratamiento preventivo frente a los virus** adecuado.[33] La profilaxis frente a los hongos es controvertida, dado que la administración universal de azoles podría generar resistencias; se necesitan estudios definitivos sobre este tema.

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE LA INTERLEUCINA 2

- El **basiliximab y** el **daclizumab** son anticuerpos monoclonales frente al CD25, parte del receptor de IL-2, que se expresa en la superficie de los linfocitos B y T progenitores y maduros activados; no afecta a los linfocitos en reposo. CD25 participa en la activación, diferenciación y proliferación de los linfocitos.

- Estos fármacos se emplean para inducir y mantener la inmunodepresión, no para el rechazo agudo del injerto.
- El basiliximab es un anticuerpo monoclonal murino-humano quimérico, que es selectivo por el receptor de IL-2 (IL-2R). El tratamiento de inducción consigue saturar por completo IL-2R y suprimirlos durante al menos 4-6 semanas.
- El daclizumab es un antagonista de IL-2R humanizado. El tratamiento de inducción satura los IL-2R de los linfocitos circulantes durante al menos 3 meses después de usarlo.
- **Los datos clínicos sugieren que las complicaciones infecciosas se reducen en comparación con otros tratamientos de inducción**.[33]
- En general no se ha demostrado asociación entre el basiliximab y el daclizumab y el aumen to del riesgo de infecciones en los receptores de trasplantes de órganos sólidos.
- Se publicaron frecuencias altas de infección en los receptores de trasplante medular alógeno con EICH refractaria a corticoesteroides que recibieron daclizumab; sin embargo, el riesgo atribuible al daclizumab se desconoce, dada la elevada incidencia de infecciones en esta población de pacientes.

ANTAGONISTAS DEL ANTÍGENO 4 DE LOS LINFOCITOS T CITOTÓXICOS

- Estos fármacos (belatacept y abatacept) son proteínas de fusión constituidas por los fragmentos Fc de IgG1 humana conectados con el dominio extracelular de CTLA-4.
- Bloquean la coestimulación por los linfocitos T, inhibiendo de este modo su activación.
- Se conocen pocos datos sobre estos compuestos, pero en receptores de trasplante renal se han publicado casos de TLPPT al administrar belatacept.[33]

RITUXIMAB

- El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico humanizado frente a CD20, una proteína transmembrana de los linfocitos pre-B y maduros de tipo B, pero no de las células plasmáticas. Su administración consigue la rápida depleción de estas células durante 6-9 meses.
- Se emplea como tratamiento de inducción y como tratamiento del rechazo del injerto.
- El riesgo de infección está especialmente aumentado en los pacientes que reciben ciclos repetidos de rituximab, en los que reciben otros fármacos inmunodepresores y en aquellos que tienen unas concentraciones de inmunoglobulinas bajas.
- La **reactivación del VHB** está bien demostrada tras administrar rituximab; se debería realizar la detección selectiva de infecciones ocultas antes de administrar este compuesto, así como una monitorización periódica de la reactivación o administrar fármacos antivíricos, como tenofovir, entecavir o lamivudina, en los pacientes infectados.[34,35]
- El tratamiento de mantenimiento con rituximab aumenta de forma significativa el riesgo de infección y neutropenia en pacientes con linfoma u otros tumores malignos

hematológicos.[34,35]

- Los receptores de un TOS que reciben rituximab combinado con una inmunodepresión importante muestran un aumento de la incidencia de infecciones oportunistas y graves.
- Se han descrito casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes tratados con rituximab. Se debería descartar la LMP en los pacientes que presentan deficiencias neurológicas o cognitivas de nueva aparición y realizar las pruebas adecuadas.[34,35]
- Se describe con mayor frecuencia neumonía por *Pneumocystis* en los pacientes tratados con rituximab más CHOP (ciclofosfamida, hidroxidaunorubicina, vincristina y prednisona) comparados con los tratados exclusivamente con CHOP.[34,35]

TRATAMIENTOS FRENTE AL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL α

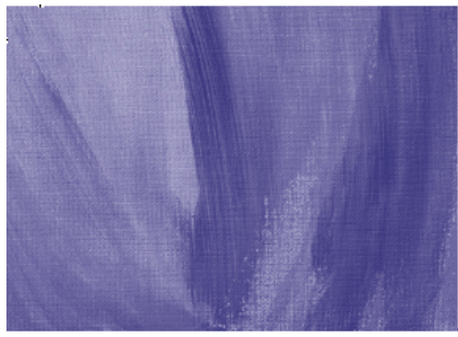
- El **infliximab** es una proteína quimérica constituida por la región constante de IgG1 humana unida a una región variable murina; el **adalimumab** tiene una zona constante y regiones variables de IgG1 humanas; el **certolizumab pegol** es un fragmento de Fab pegilado humanizado.
- El **etanercept** es un receptor de TNF-α soluble y está constituido por dos dominios extracelulares del receptor 2 de TNF humano fusionados con el fragmento Fc de IgG1 humana y, por tanto, se liga al TNF y también a las citocinas relacionadas.
- Estos fármacos están aprobados para tratar distintas enfermedades autoinmunitarias.
- Es necesario el TNF-α para la diferenciación de los monocitos a macrófagos, la activación de estos últimos y el reclutamiento de los neutrófilos y macrófagos para formar granulomas.
- Existen importantes diferencias entre las dos clases de antagonistas del TNF-α en lo que respecta al riesgo de infección, sobre todo tuberculosis (TB).
- **El infliximab y el adalimumab se asocian a un riesgo mayor (2-12 veces mayor) de TB, coccidioidomicosis e histoplasmosis,** también se relacionan con un tiempo menor hasta la aparición de la TB y un porcentaje más alto de formas diseminadas o extrapulmonares de esta enfermedad comparados con el etanercept.[36]
- **El certolizumab se asocia a una frecuencia de TB entre 8,5 y 12,5 veces superior al placebo.**[36]
- **Se debe realizar una detección selectiva de la infección por TB latente** en los pacientes a los que se espera administrar anti-TNF-α, y se debería iniciar tratamiento si estuviera indicado. El bloqueo concurrente del TNF-α no interfiere con el tratamiento de la TB latente.
- En los pacientes que desarrollan una TB mientras reciben tratamiento frente al TNF-α se debería suspender su administración hasta observar respuesta a los fármacos antiinfecciosos. Sin embargo, la interrupción del tratamiento con anti-TNF-α podría ocasionar una reacción paradójica en la que los pacientes mostraran un empeoramiento de la inflamación como consecuencia de la reconstitución inmunitaria. Este hallazgo se suele observar en la enfermedad diseminada y extrapulmonar y se resuelve cuando se inicia de nuevo el tratamiento con bloqueantes del TNF.[36]

- Son pocos los estudios sobre el efecto que el bloqueo del TNF tiene sobre otros tipos de infecciones, aunque parece existir un pequeño aumento del riesgo de reactivación de herpes zóster al emplear anticuerpos monoclonales, pero no con el etanercept.[36]
- Además, se han publicado casos de reactivación de la infección por el VHB, pero no del VHC, que se pueden prevenir con tratamiento antivírico.[36]

BIBLIOGRAFÍA

1. O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, et al. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Crit Care Med.* 2008;36:1330-1349.
2. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2011;52:e56-e93.
3. Talcott JA, Finberg R, Mayer RJ, et al. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. Clinical identification of a low-risk subgroup at presentation. *Arch Intern Med.* 1988;148:2561-2568.
4. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15:1143-1238.
5. Boechk M. The challenge of respiratory virus infections in hematopoietic cell transplant recipients. *Br J Haematol.* 2008;143:455-467.
6. Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001–2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis.* 2010;50:1091-1100.
7. Slavin MA, Osborne B, Adams R, et al. Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation—a prospective, randomized, double-blind study. *J Infect Dis.* 1995;171:1545-1552.
8. Marr KA, Seidel K, Slavin MA. Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. *Blood.* 2000;96:2055-2061.
9. Robenshtok E, Gafter-Gvili A, Goldberg E, et al. Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2007;25:5471-5489.
10. Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2006;42:1417-1427.
11. D'Haese J, Theunissen K, Vermeulen E, et al. Detection of galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid samples of patients at risk for invasive pulmonary aspergillosis: analytical and clinical validity. *J Clin Microbiol.* 2012;50:1258-1263.
12. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2008;46:327-360.
13. Lanternier F, Sun HY, Ribaud P, et al. Mucormycosis in organ and stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2012;54:1-8.
14. Chamilos G, Marom EM, Lewis RE, et al. Predictors of pulmonary zygomycosis versus invasive pulmonary aspergillosis in patients with cancer. *Clin Infect Dis.* 2005;41:60-66.
15. Nucci M, Anaissie E. Fusarium infections in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20:695-704.
16. Perfect JR, Marr KA, Walsh TJ, et al. Voriconazole treatment for less-common, emerging, or refractory fungal infections. *Clin Infect Dis.* 2003;36:1122-1131.
17. Zuckerman R, Wald A; the AST Infectious Disease Community of Practice. Herpes simplex virus infections in solid organ transplant patients. *Am J Transplant.* 2009;9:S104-S107.
18. Humar A, Snydman D; the AST Infectious Disease Community of Practice. Cytomegalo-virus in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9:S78-S86.
19. Allen U, Preiksaitis J; the AST Infectious Disease Community of Practice. Epstein-Barr virus in posttransplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9:S87-S96.
20. Tsai DE, Hardy CL, Tomaszewski JE, et al. Reduction in immunosuppression as initial therapy for posttransplant lymphoproliferative disorder: analysis of prognostic variables and long-term follow-up of 42 adult patients. *Transplantation.* 2001;71:1076-1088.

21. Oertel SH, Verschuuren E, Reinke P, et al. Effect of anti-CD 20 antibody rituximab in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD). *Am J Transplant.* 2005;5:2901-2906.
22. González-Barca E, Domingo-Domenech E, Capote FJ, et al. Prospective phase II trial of extended treatment with rituximab in patients with B-cell post-transplant lymphoproliferative disease. *Haematologica.* 2007;92:1489-1494.
23. Pergan SA, Limaye AP; the AST Infectious Disease Community of Practice. Varicella zoster virus in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9:S108-S115.
24. Hirsch HH, Randhawa P; the AST Infectious Disease Community of Practice. BK virus in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9:S136-S146.
25. Saad ER, Bresnahan BA, Cohen EP, et al. Successful treatment of BK viremia using reduction in immunosuppression without antiviral therapy. *Transplantation.* 2008;85:850-854.
26. Kuypers DR, Bammens B, Claes K, et al. A single-centre study of adjuvant cidofovir therapy for BK virus interstitial nephritis (BKVIN) in renal allograft recipients. *J Antimicrob Chemother.* 2009;63:417-419.
27. Liu X, Ling Z, Li L, Ruan B. Invasive fungal infections in liver transplantation. *Int J Infect Dis.* 2011;15:e298-e304.
28. Singh N, Forrest G, the AST Infectious Disease Community of Practice. Cryptococcosis in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9:S192-S198.
29. Pappas PG, Silveira FP; the AST Infectious Disease Community of Practice. Candida in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9:S173-S179.
30. Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, Kett DH, et al. Multicenter clinical evaluation of the (1-->3) beta-D-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. *Clin Infect Dis.* 2005;41:654-659.
31. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;48:503-535.
32. Kotton CN, Lattes R; the AST Infectious Disease Community of Practice. Parasitic infections in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9:S234-S261.
33. Issa NC, Fishman JA. Infectious complications of antilymphocyte therapies in solid organ transplantation. *Clin Infect Dis.* 2009;48:772-786.
34. Gea-Banacloche JC. Rituximab-associated infections. *Semin Hematol.* 2010;47:187-198.
35. Kelesidis T, Daikos G, Boumpas D, Tsiodras S. Does rituximab increase the incidence of infectious complications? A narrative review. *Int J Infect Dis.* 2011;15:e2-e16.
36. Wallis RS. Infectious complications of tumor necrosis factor blockade. *Curr Opin Infect Dis.* 2009; 22:403-409.



Micosis endémicas

15

Brent W. Wieland y Keith F. Woeltje

- Las micosis endémicas están producidas un grupo de hongos que tiene un nicho ambiental específico y que puede ocasionar infecciones en individuos sanos. Estos hongos son dimorfos, lo que implica que pueden existir en forma de moho a temperatura ambiente y de levadura (o esférulas en el caso de la coccidioidomicosis) a temperatura corporal.
- Aunque las micosis endémicas pueden ocasionar enfermedad en individuos sanos, los pacientes inmunodeprimidos tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedad grave o diseminada.
- Los patógenos específicos que se tratan en este capítulo son *Blastomyces dermatitidis,* especies de *Coccidioides, Histoplasma capsulatum, Paracoccidioides brasiliensis* y *Sporothrix schenckii.* Las infecciones producidas por especies de *Candida, Aspergillus* y *Cryptococcus* y por los dermatofitos y los mohos invasivos se analizan en los capítulos 13 y 14.

BLASTOMICOSIS

PRINCIPIOS GENERALES

- *B. dermatitidis* es un hongo dimorfo, endémico en los valles de los ríos Ohio y Mississippi y, en menor medida, en las cuencas de los ríos Missouri y Arkansas. También se ha descrito por toda América del Norte, incluso en la cuenca mediterránea.
- Se cree que su principal hábitat es la tierra y la madera en descomposición.
- La vía de entrada más habitual es la inhalación de los conidios de la forma de moho. Con mucha menor frecuencia, puede ser inoculado directamente mediante una punción de la piel. Tras ser inhalado, el organismo cambia a la forma de levadura y se multiplica mediante gemación. Posteriormente, la infección se disemina por vía hematógena y afecta a otros órganos y tejidos.
- La infección por *B. dermatitidis* no es más frecuente en inmunodeprimidos que en personas inmunocompetentes; sin embargo, tiende a ser más grave y con más frecuencia se disemina y afecta al sistema nervioso central (SNC) en los primeros.

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

- *B. dermatitidis* **suele producir neumonía.** La infección inicial va desde un cuadro asintomático a la neumonía autolimitada y también a la infección grave, con posible diseminación de la enfermedad.
- La infección puede debutar como una neumonía atípica, que no responde a los tratamientos antibacterianos habituales.
- La neumonía puede aparecer de forma aguda o como una neumonía subaguda o crónica.
- La radiografía de tórax puede mostrar un infiltrado lobular y, con frecuencia, una lesión cavitada o parecida a una masa. Las presentaciones atípicas se pueden confundir con un cáncer de pulmón, tuberculosis u otras infecciones micóticas.
- En algunos casos la neumonía es grave y ocasiona un síndrome de dificultad respiratoria del adulto.
- Las **lesiones cutáneas** son la segunda manifestación más frecuente de la blastomicosis. En general, las lesiones cutáneas se producen después de la infección pulmonar subclínica con diseminación hematógena. En pocas ocasiones la infección aparece como consecuencia de la inoculación directa a través de soluciones de continuidad en la piel. Las lesiones cutáneas típicas corresponden a pápulas o nódulos indoloros bien delimitados, pero su aspecto puede variar.
- Otras manifestaciones de la blastomicosis son la osteomielitis, la artritis séptica, las infecciones genitourinarias, la meningitis o, con menos frecuencia, las infecciones oculares, los abscesos intracraneales y las infecciones orales y laríngeas.

Pruebas diagnósticas

- El diagnóstico definitivo de *B. dermatitidis* se establece mediante el cultivo del organismo a partir de una muestra clínica, como el esputo, el lavado broncoalveolar (LBA) o una biopsia de tejido. **Los cultivos pueden tardar varias semanas en crecer.**
- Es posible un diagnóstico rápido **visualizando el organismo en una muestra de tejido o clínica.** Los organismos se pueden identificar a partir de muestras de esputo o pus usando un frotis húmedo tenido con KOH, tinción de Papanicolaou o un frotis teñido con blanco calcoflúor. La primera técnica resulta barata y está fácilmente disponible, mientras que la última exige un microscopio de fluorescencia, aunque puede ser útil para la identificación de una menor cantidad de organismos.
- Es posible identificar los organismos en muestras de tejido teñidas con plata metenamina de Gomori (PMG) o ácido peryódico de Schiff (PAS).
- Resulta sencillo identificar *B. dermatitidis* por su morfología clásica, que se describe como una **levadura en gemación con una base amplia.**
- Existen pruebas serológicas para medir anticuerpos; sin embargo, no son sensibles ni específicas y se producen reactividades cruzadas con otros hongos. Por ello, la serología no suele considerarse útil ni se debería realizar de forma habitual. Se han introducido

inmunoensayos enzimáticos más nuevos que mejoran la sensibilidad, aunque los datos clínicos son limitados.

- Las pruebas antigénicas se pueden realizar en suero, orina y esputo. En algunos estudios limitados, la prueba antigénica es más sensible que las serológicas disponibles, pero se producen reacciones cruzadas con otros hongos, sobre todo *H. capsulatum.* No está todavía bien definida la posible utilidad de las pruebas antigénicas para la blastomicosis.

TRATAMIENTO

- En las formas de neumonía de gravedad moderada a intensa, en la enfermedad diseminada grave, la afectación del SNC o la afectación de inmunodeprimidos, el tratamiento inicial debería ser una **formulación lipídica de amfotericina B**, 5 mg/kg i.v. diarios (tabla 5-1).[1] Tras observar mejoría clínica, se podría cambiar por itraconazol oral.
- Las infecciones menos graves se pueden tratar con una suspensión de **itraconazol** oral en dosis de 200 mg cada 8 h durante 3 días, tras la cual se administrarían una o dos dosis diarias durante 6-12 meses.
- Dada la absorción inconstante, se deberían vigilar las concentraciones de itraconazol.
- Puede estar indicada la supresión durante toda la vida en pacientes inmunodeprimidos.

TABLA 15-1 TRATAMIENTO DE LA BLASTOMICOSIS

Manifestación	Tratamiento	Duración	Observaciones
Enfermedad no meníngea; enfermedad leve a moderada; inmunocompetentes	Itraconazol, 200 mg cada 8 h × 3 días, seguidos de itraconazol, 200-400 mg/día p.o.	6-12 meses	Se deben controlar las concentraciones de itraconazol
Diseminación aguda; enfermedad grave; inmunodeprimidos; meningitis	Formulación lipídica de amfotericina B, 3-5 (mg/kg)/día i.v. hasta mejoría clínica. Después, itraconazol, 200 mg cada 8 h × 3 días, seguidos de una o dos dosis diarias	6-12 meses	Se debería valorar la supresión de por vida en inmunodeprimidos

Adaptado de Chapman SW, Dismukes WE, Proia LA, et al. Clinical practice guidelines for the management of blastomycosis: 2008 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2008;46:1801-1812.

- Los nuevos antimicóticos de tipo azol, posaconazol y voriconazol, tienen actividad tanto *in vitro* como *in vivo* frente a *B. dermatitidis,* aunque existe menos experiencia clínica de utilización; es preciso realizar más estudios sobre este aspecto.

- Las equinocandinas (p. ej., caspofungina, anidulafungina y micafungina) muestran una actividad variable y no se deberían emplear en las infecciones por *B. dermatitidis.*

COCCIDIOIDOMICOSIS

PRINCIPIOS GENERALES

Epidemiología

- Las especies de *Coccidioides* son hongos dimorfos endémicos de la arena de los desiertos del suroeste de Estados Unidos y la parte norte de México. Se han identificado dos especies, *Coccidioides immitis* y *Coccidioides posadasii.* Son los agentes causales de la «fiebre de los valles».
- Las especies de *Coccidioides* existen en forma de micelios o como esférulas únicas. La infección se produce como consecuencia de la inhalación de los artroconidios de la forma micelial. A nivel pulmonar, los artroconidios se transforman en esférulas, que forman las endosporas internas. Cuando se rompen, se produce la liberación de cientos de endosporas, cada una de las cuales puede madurar a hongos viables.
- La incidencia de infección ha aumentado durante estas últimas décadas por el aumento de población en las ciudades del suroeste americano. Se han publicado brotes asociados a la movilización del terreno, como sucede en excavaciones, terremotos o tormentas de arena.
- La enfermedad extrapulmonar se produce por diseminación hematógena. Se han publicado algunos casos de inoculación cutánea, aunque son tremendamente infrecuentes.

DIAGNÓSTICO

Manifestaciones clínicas

- La mayor parte de las exposiciones a *Coccidioides* cursan de modo subclínico. Algunos pacientes desarrollan una infección pulmonar, que no se distingue de una neumonía adquirida en la comunidad. La neumonía puede asociarse a exantema, fiebre, cefalea y poliartralgias migratorias sin que se produzca una verdadera diseminación de la enfermedad.
- La neumonía difusa por lo general afecta a pacientes inmunodeprimidos o cuando el inóculo infeccioso es grande. La neumonía difusa normalmente indica presencia de fungemia.
- Aproximadamente un 4 % de las infecciones pulmonares secundarias a *Coccidioides* se asocian a la formación de nódulos o cavidades pulmonares. Con frecuencia no se asocian a síntomas, pero pueden resultar indistinguibles de los cánceres de pulmón y de otras infecciones, como la tuberculosis. Las cavidades se pueden romper y ocasionar un hidroneumotórax.
- La neumonía fibrocavitaria crónica se caracteriza por cavitación pulmonar y fibrosis intersticial. Es más frecuente en diabéticos y pacientes con una neumopatía de base.

- La enfermedad extrapulmonar o diseminada es infrecuente, pero se describe con mayor frecuencia en determinados grupos étnicos. Las personas de origen filipino o africano parecen tener un mayor riesgo de enfermedad diseminada en comparación con las personas de raza blanca. La enfermedad extrapulmonar normalmente no se asocia a ningún síntoma pulmonar y la radiografía de tórax puede ser normal. Las localizaciones más frecuentes de la enfermedad extrapulmonar son la piel, los huesos y las articulaciones.
- La manifestación menos frecuente, aunque más grave, de la coccidioidomicosis es la meningitis, que casi siempre es mortal sin tratamiento. Las complicaciones de la meningitis por *Coccidioides* son las vasculitis del SNC y la hidrocefalia.

Pruebas diagnósticas

- El diagnóstico definitivo de la infección por *Coccidioides* es el **crecimiento de los organismos en cultivo** de muestras de tejido o líquidos corporales. Los cultivos normalmente crecen a los 5-7 días de incubación en condiciones anaerobias. Cuando resulte evidente el crecimiento, las muestras únicamente deberían manejarse en una cabina de contención biológica adecuada, dado que la forma micelial es muy contagiosa.
- Las especies de *Coccidioides* se pueden identificar también mediante **visualización directa de los organismos en muestras clínicas o de tejido.** No se han publicado casos de transmisión entre personas, y es posible manejar las muestras sin precauciones específicas. Las secreciones respiratorias y el esputo se pueden teñir con KOH o blanco calcoflúor. Los organismos se pueden identificar en el tejido teñido con hematoxilina y eosina (H-E), PMG o PAS.
- A diferencia de lo que sucede con la blastomicosis, las **pruebas serológicas para determinar las especies de *Coccidioides* son sensibles y específicas.** Las pruebas de aglutinación con látex y la fijación de complemento son pruebas de detección selectiva útiles. Unos títulos de fijación de complemento superiores a 1:16 pueden indicar enfermedad diseminada.
- Los hallazgos del líquido cefalorraquídeo (LCR) en la meningitis por *Coccidioides* son parecidos a los observados en la meningitis bacteriana. Los cultivos del LCR suelen ser negativos para *Coccidioides,* de forma que se debe mantener un elevado índice de sospecha y confirmarlo con pruebas serológicas.

TRATAMIENTO

- El tratamiento de la infección pulmonar aguda resulta controvertido. Algunos expertos defienden tratar a todos los pacientes sintomáticos, mientras que otros abogan por la vigilancia expectante en los individuos que sigan sanos. Los pacientes inmunodeprimidos, las gestantes, los pacientes muy enfermos y los que tienen alguna enfermedad de base (diabetes, cardiopatía o neumopatía) deberían recibir tratamiento. El tratamiento de elección inicial es una **formulación lipídica de amfotericina B** (tabla 15-2).[2] Tras el tratamiento inicial se puede continuar el tratamiento con un antimicótico de tipo azol oral durante 3-6

meses. Los antimicóticos aprobados para la infección por *Coccidioides* son fluconazol, itraconazol y ketoconazol.

- Los nódulos o cavidades pulmonares asintomáticas posiblemente no necesiten tratamiento con antimicóticos. Los pacientes con síntomas, como dolor, sobreinfección y hemoptisis, pueden obtener beneficios del tratamiento, aunque pueden recaer cuando se interrumpe el mismo. Cuando los síntomas son graves o se produce la rotura de una cavidad, podría ser necesaria la valoración quirúrgica con toracotomía, lobulectomía y decorticación.
- La neumonía fibrocavitaria crónica necesita tratamiento con un azol oral durante al menos 1 año. Si el paciente no mejora con azoles, el tratamiento alternativo sería amfotericina B.

TABLA 15-2 TRATAMIENTO DE LA COCCIDIOIDOMICOSIS

Manifestación	Tratamiento	Duración	Observaciones
Enfermedad no meníngea	Itraconazol, 200 mg p.o. cada 12 h, o fluconazol, 400 mg p.o. diarios	12 meses Supresión de por vida si diseminada	Controle los títulos séricos tras el tratamiento; su aumento sugiere recaída
Meningitis	Fluconazol, 400-800 mg i.v./p.o. cada 24 h. Se puede añadir amfotericina B intratecal, 0,1-1,5 mg diarios a semanales en casos de afectación meníngea grave	Se recomienda supresión de por vida	Para los nódulos pulmonares y la enfermedad cavitada asintomática no está indicado tratamiento. Plantéese cirugía si la enfermedad cavitada persiste > 2 años, progresa > 1 año o se localiza cerca de la pleura
Neumonía cavitada crónica	Fluconazol, 400 mg p.o. diarios, o itraconazol, 200 mg p.o. cada 12 h	12 meses	La amfotericina B es una alternativa. El objetivo es una concentración de itraconazol sérico > 1 μg/ml

- La infección extrapulmonar no meníngea se suele tratar con itraconazol o fluconazol. La amfotericina B es una alternativa en gestantes o pacientes con una infección en una zona clave, como el esqueleto axial. El desbridamiento o el drenaje quirúrgicos pueden ser una parte importante del tratamiento en función de la localización de la infección.
- La meningitis por *Coccidioides* se trata con fluconazol en dosis de 400 mg o superiores. Algunos expertos proponen combinar este fármaco con amfotericina B intratecal como

tratamiento inicial. El fluconazol se debe mantener toda la vida, si se tolera. La hidrocefalia casi siempre necesita una derivación para descompresión.

- Los nuevos antimicóticos de tipo azol, voriconazol y posaconazol, son prometedores como tratamiento de la infección por *Coccidioides.* Las equinocandinas también son posibles opciones terapéuticas, aunque se necesitan más estudios.

HISTOPLASMOSIS

PRINCIPIOS GENERALES

- *H. capsulatum* es un hongo dimorfo que crece en el suelo. Este hongo es endémico en algunas regiones de América del Norte y de América del Sur, además de otras de Asia y África. En Estados Unidos se encuentra sobre todo en los valles de los ríos Mississippi y Ohio. *Histoplasma* es más abundante en terrenos contaminados por excrementos de palomas o murciélagos, dado que estos aceleran la esporulación.
- *H. capsulatum* existe con una forma de moho en el entorno y se convierte en levadura a temperatura corporal. La entrada al cuerpo se produce mediante la inhalación de los microconidios. En los alvéolos, estas son fagocitadas por los macrófagos y neutrófilos, a través de los que se disemina, en primer lugar a los ganglios mediastínicos e hiliares y luego al sistema reticuloendotelial.
- **La infección es extremadamente frecuente en regiones endémicas y la mayor parte de los habitantes de las mismas se han expuesto a este organismo cuando llegan a adultos.** Puede aparecer enfermedad en cualquier persona, pero los inmunodeprimidos son los que tienen un riesgo mucho más elevado de sufrir formas diseminadas o graves de la enfermedad.

DIAGNÓSTICO

Manifestaciones clínicas

- La **neumonía es la manifestación más frecuente de la infección** por *H. capsulatum.* Los pacientes suelen estar asintomáticos o sufren una infección leve subclínica. Los pacientes que se exponen a un inóculo masivo de *H. capsulatum* o están inmunodeprimidos pueden presentar una neumonía grave o con riesgo vital.
- Las complicaciones de la histoplasmosis pulmonar son la pericarditis, la linfadenitis mediastínica, los granulomas mediastínicos, la fibrosis mediastínica, las artralgias, el eritema nudoso y el eritema multiforme.
- También existen histoplasmosis crónica y cavitada pulmonar, sobre todo en ancianos y en personas con una bronconeumopatía crónica de base, como el enfisema.
- La **histoplasmosis diseminada progresiva** (HDP) suele aparecer en pacientes inmunodeprimidos, como los que tienen sida o algún tumor hematológico, receptores de

trasplantes de órganos y aquellos tratados con fármacos frente al factor de necrosis tumoral α.

- La enfermedad diseminada se produce por la siembra hematógena de los organismos y puede afectar casi a cualquier órgano.
- Los signos y síntomas son fiebre, escalofríos, pérdida de peso, disnea, dolor abdominal, diarrea, hipotensión, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), anemia, trombocitopenia, hepatoesplenomegalia, aumento de las enzimas hepáticas, coagulación intravascular diseminada, crisis addisonianas o meningitis.
- Se describen formas agudas, subagudas y crónicas de la HDP, que se diferencian en función de la gravedad decreciente y la progresiva duración de los síntomas.

Pruebas diagnósticas

- El diagnóstico definitivo de la infección por *H. capsulatum* es el **crecimiento de los organismos en cultivo de tejidos o líquidos corporales.** Los cultivos pueden tardar varias semanas en crecer. En la enfermedad diseminada es frecuente cultivar el organismo a partir de muestras de sangre o médula ósea.
- Es posible el diagnóstico rápido **visualizando el organismo en una muestra de tejido o clínica.** Los organismos se pueden identificar en las muestras de tejido teñidas con PMG o PAS para hongos. A diferencia de lo que sucede con *Blastomyces,* los organismos, en general, no se identifican mediante el estudio directo de una muestra de esputo o líquido de LBA. Es posible detectar los organismos en un frotis de sangre periférica teñida con Wright-Giemsa hasta en un 40 % de los casos de HDP.
- La detección de antígenos es una herramienta útil para diagnosticar una histoplasmosis. El antígeno se concentra en la orina y **su detección en la orina** resulta más sensible que la determinación en el suero. El antígeno urinario se detecta en más del 90 % de los casos de HDP, pero no es igual de sensible para la enfermedad pulmonar.[3] Los títulos de antígeno de *Histoplasma* en orina permiten monitorizar el tratamiento.
- Se dispone de pruebas serológicas para detectar anticuerpos frente a *H. capsulatum.* Un incremento al cuádruple de los títulos de anticuerpos determinados mediante fijación de complemento en la fase aguda y durante la convalecencia resulta útil para el diagnóstico retrospectivo de la histoplasmosis pulmonar aguda. La serología no es igual de útil para diagnosticar la enfermedad crónica o diseminada.

TRATAMIENTO

- La inmensa mayoría de los pacientes con una **histoplasmosis pulmonar aguda** no necesitan tratamiento. En la enfermedad grave con hipoxia o en las infecciones persistentes (síntomas > 1 mes de duración), se puede administrar **itraconazol** oral, 200 mg cada 8 h durante 3 días seguidos de la misma dosis cada 12 h durante 6-12 semanas. Una alternativa son las **formulaciones de amfotericina B lipídica** intravenosas para la enfermedad más grave. Cuando se emplea itraconazol, es importante monitorizar las concentraciones séricas para

tratar de mantener un valor > 1 µg/ml y asegurar así la absorción. La tabla 15-3 resume las recomendaciones terapéuticas.[4]

- En general no está indicado el tratamiento antimicótico para la linfadenitis hiliar o mediastínica, los granulomas, los histoplasmomas, la pericarditis o las artralgias asociadas a la infección aguda. Si existen síntomas, el tratamiento será el mismo que para la histoplasmosis pulmonar aguda. Puede estar indicada la cirugía si las linfadenopatías, los granulomas o los histoplasmomas provocan síntomas compresivos sobre las estructuras contiguas.
- No es probable que la fibrosis mediastínica responda al tratamiento médico. Puede ser necesaria una endoprótesis intravascular si se comprimen los vasos pulmonares. Se debería abordar la cirugía con mucha precaución.
- La histoplasmosis pulmonar crónica o cavitada debería tratarse con itraconazol, 200 mg cada 8 h durante 3 días, seguidos de una o dos dosis diarias durante al menos 1 año. Se deberían controlar las concentraciones de itraconazol sérico con el objetivo de mantenerlas > 1 µg/ml y asegurar así la absorción.
- La **HDP** se debería tratar inicialmente con una **formulación de amfotericina B lipídica** intravenosa 3-5 (mg/kg)/día durante 2 semanas o hasta conseguir mejoría clínica, seguida de itraconazol, 200 mg cada 12 h × 12 meses. En los pacientes con el VIH/sida se debería mantener el itraconazol hasta que el recuento de CD4 sea > 200 células/mm^3. Se debería plantear un tratamiento más prolongado e incluso durante toda la vida en pacientes inmunodeprimidos. Se deberían controlar las concentraciones de itraconazol sérico con el objetivo de mantenerlas > 1 µg/ml y asegurar así la absorción.

TABLA 15-3 TRATAMIENTO DE LA HISTOPLASMOSIS

Manifestación	Tratamiento principal	Duración	Observaciones
Enfermedad pulmonar aguda	Posiblemente no está indicado tratamiento. Si los síntomas persisten > 1 mes o neumonía grave con hipoxia, trate con itraconazol, 200 mg cada 8 h durante 3 días y luego cada 12 h. La amfotericina B lipídica, 3-5 (mg/kg)/día, es una alternativa en la enfermedad grave	6-12 semanas	El objetivo es una concentración de itraconazol sérico > 1 µg/ml
Diseminación aguda; enfermedad grave; inmunodeprimidos	Amfotericina B lipídica, 3-5 (mg/kg)/día durante 2 semanas o hasta mejoría clínica, seguida de itraconazol, 200 mg p.o. cada 12 h	12 meses seguidos de supresión de por vida en inmunodeprimidos; si hay VIH/sida hasta recuento de CD4 > 200 durante 6 meses	El objetivo es una concentración de itraconazol sérico > 1 µg/ml
Histoplasmosis del SNC	Amfotericina B lipídica, 5 (mg/kg)/día durante 4-6 semanas, seguida de itraconazol, 200 mg p.o. 2-3 veces diarias	Mínimo 6 meses seguidos de supresión de por vida en inmunodeprimidos	El objetivo es una concentración de itraconazol sérico > 1 µg/ml
Histoplasmosis pulmonar crónica o cavitada	Itraconazol, 200 mg p.o. una o dos veces diarias	Mínimo 12 meses	El objetivo es una concentración de itraconazol sérico > 1 µg/ml
Fibrosis mediastínica	Posiblemente el tratamiento antimicótico no aporte beneficio alguno		

SNC, sistema nervioso central.

Adaptado de Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2007;45:807-825.

- La **histoplasmosis del SNC** se debería tratar con **amfotericina B lipídica,** 5 (mg/kg)/día durante 4-6 semanas, seguida de itraconazol, 200 mg p.o. cada 12 h durante un mínimo de 6 meses. Se deberían controlar las concentraciones de itraconazol sérico con el objetivo de mantenerlas > 1 µg/ml y asegurar así la absorción.
- Las artralgias y la pericarditis se deberían tratar con antiinflamatorios, como los antiinflamatorios no esteroideos o los corticoesteroides.

PARACOCCIDIOIDOMICOSIS

PRINCIPIOS GENERALES

- *P. brasiliensis* es un hongo dimorfo por temperatura que se limita a Latinoamérica, desde México hasta América Central y América del Sur. La máxima incidencia se encuentra en Brasil, Venezuela y Colombia.
- *P. brasiliensis* **afecta de forma desproporcionada a hombres mayores de 30 años,** con una relación hombre:mujer de 15:1.
- La enfermedad se caracteriza por largos períodos de latencia. **La enfermedad clínica puede aparecer hasta 30 años después de la exposición.** Por eso, la enfermedad se puede identificar en pacientes que se han alejado ya de las regiones endémicas.

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

- La enfermedad se produce por inhalación a los pulmones de los microconidios. Habitualmente la enfermedad inicial es subclínica y la infección franca se produce más tarde.
- Tras un período de latencia, la enfermedad clínica puede cursar como una **neumonía o enfermedad diseminada** caracterizada por **lesiones ulcerativas en las mucosas oral, nasal o digestiva.** Es frecuente encontrar adenopatías en el momento del diagnóstico. Aproximadamente la cuarta parte de los casos tienen lesiones cutáneas.
- La neumonía asociada a la paracoccidioidomicosis se suele diagnosticar cuando la enfermedad ha progresado a una neumopatía crónica grave con fibrosis y cambios enfisematosos.

Pruebas diagnósticas

- El diagnóstico definitivo de la infección por *P. brasiliensis* se establece **mediante cultivo del organismo a partir de una muestra clínica.** Los cultivos no siempre son positivos y pueden tardar hasta 1 mes.
- Es posible una identificación rápida **visualizando el organismo en una muestra clínica,** como esputo, pus o tejido. Un sencillo frotis con KOH muestra un rendimiento diagnóstico

relativamente alto. Es posible teñir los tejidos con PMG para identificar los organismos. En las muestras clínicas se describen las levaduras como pequeñas, con paredes gruesas y múltiples gemaciones.

- Se dispone de múltiples **pruebas serológicas** para detectar anticuerpos. La fijación de complemento sirve para el diagnóstico y también para seguir la respuesta al tratamiento.
- La detección de antígenos puede resultar más útil en los individuos inmunodeprimidos.

TRATAMIENTO

- El tratamiento de elección para la paracoccidioidomicosis es un **antimicótico de tipo azol, como ketoconazol, itraconazol o voriconazol.**[5,6] El tratamiento se debería mantener durante 6-18 meses para prevenir las recaídas.
- El tratamiento de la enfermedad grave puede incluir **amfotericina B.**
- La paracoccidioidomicosis es **la única micosis endémica que se puede tratar con sulfonamidas,** aunque la duración del tratamiento suele ser mayor cuando se opta por estos fármacos.

PENICILIOSIS

PRINCIPIOS GENERALES

- *Penicillium marneffei* es un hongo dimorfo por temperatura que se encuentra en el sudeste asiático. La enfermedad por este organismo era tremendamente infrecuente antes de la aparición de la epidemia del VIH/sida.
- La enfermedad por *P. marneffei* **se debería plantear en los individuos inmunodeprimidos que viven o visitan una región endémica del sudeste asiático.**
- La infección por *P. marneffei* se produce tras la inhalación de los microconidios hacia los pulmones.
- Aunque es mucho más frecuente en personas inmunodeprimidas, esta enfermedad se ha descrito en niños y en personas sanas.

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

- La enfermedad suele comenzar con fiebre, malestar, pérdida de peso y lesiones cutáneas.
- Puede aparecer una miríada de síntomas, que son tos, hemoptisis, diarrea, nódulos subcutáneos, adenopatías y lesiones mucosas.
- En los pacientes con infección por el VIH, las lesiones cutáneas pueden ser umbilicadas y confundirse con un molusco contagioso.

Pruebas diagnósticas

- Es posible diagnosticar *P. marneffei* **por el crecimiento del moho en cultivo de una muestra clínica.**
- El organismo también puede identificarse en frotis o estudio histológico.
- Las pruebas serológicas se encuentran actualmente en fase de desarrollo.

TRATAMIENTO

- El tratamiento inicial suele incluir **amfotericina B, asociada o no a flucitosina,** tras el cual se administra un antimicótico de tipo azol.[7]
- También se han obtenido buenos resultados con el tratamiento con **itraconazol o voriconazol.** Este tratamiento se debería mantener al menos durante 10 semanas.
- En los pacientes con sida se debería mantener el tratamiento profiláctico con antimicóticos hasta que el tratamiento antirretrovírico haya conseguido un recuento de linfocitos CD4 superior a 100 células/µl.

ESPOROTRICOSIS

PRINCIPIOS GENERALES

- *S. schenckii* es un hongo dimorfo que existe en forma de hifa en el ambiente y en forma de levadura ovalada o con forma de puro a temperatura corporal. *S. schenckii* vive en el suelo y se ha aislado en todo el mundo, aunque es más frecuente en regiones tropicales o subtropicales del continente americano.
- A diferencia de otras micosis endémicas, la infección por esporotricosis suele introducirse por **inoculación directa en la piel y los tejidos blandos.** Esto sucede en general tras un traumatismo menor y en contacto con la tierra o con restos vegetales en descomposición.
- La esporotricosis pulmonar es poco frecuente, pero puede producirse tras la inhalación de los microconidios. La infección pulmonar es más frecuente en pacientes con una neumopatía de base o alcohólicos.

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

- La esporotricosis es una **enfermedad principalmente cutánea.** Tras la inoculación, el organismo se disemina a través de los linfáticos.
- La lesión primaria se produce en el lugar de inoculación. Inicialmente aparece una pápula, que posteriormente se ulcera. La úlcera puede ser dolorosa o no. Tras la diseminación linfática, se pueden formar nódulos, que luego se ulceran y siguen una distribución linfática.

La infección puede extenderse con menos frecuencia a los huesos y las articulaciones, sobre todo en alcohólicos.

- La **neumonía** por *S. schenckii* cursa con fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso, fatiga y tos. En las radiografías de tórax pueden encontrarse lesiones nodulares y cavitadas. La presentación puede recordar a una tuberculosis reactivada.
- Se han descrito casos de afectación extracutánea multifocal y meningitis, pero son tremendamente infrecuentes. La enfermedad diseminada puede ser más frecuente en los pacientes con una inmunodepresión grave, como los que sufren un sida avanzado.

Pruebas diagnósticas

- El diagnóstico definitivo de la esporotricosis se establece mediante su **crecimiento en cultivo a partir de alguna muestra clínica.** El material puede corresponder a la aspiración de una lesión o una biopsia de tejido. El organismo suele crecer en 1 semana a temperatura ambiente.
- El estudio histopatológico es menos fiable y tiene un rendimiento menor. El organismo se puede identificar como levaduras pequeñas ovaladas o con forma de puro con múltiples gemaciones.
- No se dispone de pruebas serológicas para la esporotricosis.

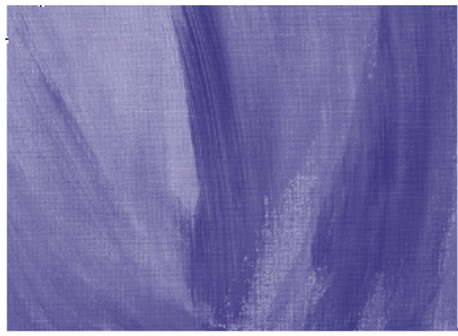
TRATAMIENTO

- El tratamiento de la esporotricosis cutánea o linfocutánea se realiza con **itraconazol,** 200 mg diarios durante 2-4 semanas, después de que todas las lesiones se hayan resuelto, lo que suele suponer 3-6 meses de tratamiento en total.[8]
- El tratamiento de la esporotricosis osteoarticular se realiza con itraconazol, 200 mg cada 12 h durante 12 meses. Una alternativa es emplear amfotericina B como tratamiento inicial y luego seguir con itraconazol.
- El tratamiento inicial de la esporotricosis pulmonar, meníngea y diseminada debería ser **amfotericina B** intravenosa seguida de itraconazol durante al menos 12 meses.[8]
- Los pacientes con sida u otros inmunodeprimidos graves deberían mantener itraconazol profiláctico hasta la recuperación inmunitaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chapman SW, Dismukes WE, Proia LA, et al. Clinical practice guidelines for the management of blastomycosis: 2008 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2008;46:1801-1812.
2. Galgiani JN, Ampel NM, Blair JE, et al. Coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1217-1223.
3. Hage CA, Ribes JA, Wengenack NL, et al. A multicenter evaluation of tests for diagnosis of histoplasmosis. *Clin Infect Dis.* 2011;53:448-454.
4. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2007;45:807-825.
5. Queiroz-Telles F, Goldani LZ, Schlamm HT, et al. An open-label comparative pilot study of oral voriconazole and itraconazole for long-term treatment of paracoccidioidomycosis. *Clin Infect Dis.* 2007;45:1462-1469.

6. Shikanai-Yasuda MA, Benard G, Higaki Y, et al. Randomized trial with itraconazole, ketoconazole and sulfadiazine in paracoccidioidomycosis. *Med Mycol.* 2002;40:411-417.
7. Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, et al. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep.* 2009;58(RR-4):1-207.
8. Kauffman CA, Bustamante B, Chapman SW, Pappas PG. Clinical practice guidelines for the management of sporotrichosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2007;45:1255-1265.



Infecciones zoonóticas y ectoparásitos

16

José E. Hagan y Steven J. Lawrence

- Las zoonosis son un extenso grupo de más de 200 enfermedades adquiridas a partir de reservorios no humanos. La enfermedad humana puede ser parte ocasional del ciclo vital del patógeno responsable, o bien representar el episodio terminal del mismo.
- Los ectoparásitos son artrópodos o helmintos que infestan la piel o el pelo de los mamíferos. Se alimentan de la sangre y los tejidos de los huéspedes a los que parasitan, induciendo enfermedades por necrosis tisular o hipersensibilidad a las sustancias inyectadas como parte del proceso de alimentación.
- Las enfermedades zoonóticas comprenden la mayoría de las infecciones derivadas de la intersección de los hábitats humanos y animales y los de los artrópodos vectores. Ello puede deberse a fenómenos naturales y a factores relacionados con el comportamiento humano, como las migraciones, la rápida urbanización y actividades recreativas u ocupacionales.
- Las infecciones en humanos se producen a través de una amplia diversidad de vías: por contacto directo a través de discontinuidades de la piel o por mordeduras de animales, por ingestión de alimentos o aguas contaminadas, por inhalación o por vectores artrópodos. La transmisión de humano a humano es posible para ciertas infecciones en circunstancias poco usuales, como la transfusión sanguínea.
- El mantenimiento de un elevado índice de sospecha y la concienciación sobre los pertinentes factores de riesgo son importantes de cara al diagnóstico, ya que las pruebas diagnósticas de laboratorio son a menudo complejas y, en muchos casos, requieren sueros pareados. Una anamnesis idónea ha de prestar atención a viajes y lugar de residencia, trabajo y aficiones, exposición a mascotas y otros animales, exposición a artrópodos y pautas de alimentación. Entre las ocupaciones y actividades de alto riesgo están las de los trabajadores de los mataderos, los agricultores, los veterinarios, los trabajadores de tiendas de animales y los cazadores.
- Dentro de esta categoría quedan incluidos varios microorganismos, potencialmente mortales y fáciles de producir, que pueden ser utilizados como agentes de bioterrorismo

y ser causa de sustanciales niveles de enfermedad en grandes poblaciones, por medio de vías de exposición como la diseminación por aerosol.

- Los posibles brotes relacionados con el bioterrorismo deben ser tomados en consideración cuando un número inusualmente elevado de pacientes presenta de manera simultánea síntomas respiratorios, digestivos o síndrome exantemático febril; cuando numerosos pacientes, por lo demás sanos, presentan cuadros patológicos inusualmente graves, o cuando se aísla un patógeno infrecuente en la región.

HERIDAS POR MORDEDURAS DE ANIMALES Y HUMANAS

PRINCIPIOS GENERALES

Epidemiología

- Las heridas por mordeduras son frecuentes, aunque la mayoría no suele requerir tratamiento.
- En Estados Unidos, los casos que son tratados dan lugar, anualmente, a 300 000 visitas a los servicios de urgencias (SU), a 10 000 hospitalizaciones (el 1 % del total de ingresos que tienen su origen en los SU) y a unas 20 muertes.[1]
- La infección es la complicación más común de las mordeduras.

Etiología

- Las **mordeduras de perro** son las mordeduras de animal más frecuentes, ya que comprenden el 80-90 % de los casos. La mitad de las personas afectadas las sufren mordeduras en la mano. Las **mordeduras de gato** son responsables del 5-15 % del total de heridas por mordedura, y aproximadamente dos tercios se producen en la extremidad superior.
- La celulitis que se desarrolla en las 24 h siguientes a una mordedura de perro o gato es **probablemente inducida por *Pasteurella multocida,*** un bacilo gramnegativo anaerobio facultativo que origina infecciones graves en tejidos blandos, huesos y articulaciones.[1]
- Las siguientes bacterias que con mayor frecuencia causan infección asociada a mordedura de perros o gatos son *Streptococcus, Staphylococcus, Moraxella, Corynebacterium* y *Neisseria.* Ciertas especies de *Capnocytophaga* son organismos anaerobios facultativos que forman parte de la flora normal de la saliva del gato y el perro y que provocan sepsis fulminante en pacientes inmunodeprimidos o asplénicos.[1,2] Por otra parte, se han encontrado otros muchos organismos causantes de infección por mordeduras de animales, siendo frecuente la infección polimicrobiana.

- **Las mordeduras infligidas por humanos son la tercera causa más habitual de herida por mordedura.** La microbiología de las infecciones por mordedura humana es compleja. **Este tipo de mordeduras causan infección con mayor frecuencia que las de los animales.** La mayoría de las infecciones son polimicrobianas e implican a anaerobios que suelen ser productores de β-lactamasa y resistentes a la penicilina. *Streptococcus viridans* es el patógeno responsable comunicado más a menudo. La infección por *Staphylococcus aureus* se refiere en hasta un 40 % de las heridas de esta índole, y es posible que presente correlación con los intentos del paciente de efectuar por sí mismo el desbridamiento de la herida.
- Por otro lado, la mayoría de las infecciones producidas por **mordedura de serpiente** son causadas por organismos que colonizan el tejido desvitalizado resultante del envenenamiento local. Cuando se evalúa a un paciente con infección secundaria a mordedura de serpiente, es necesario considerar asimismo la implicación de gramnegativos intestinales, ya que las presas de las serpientes en ocasiones defecan en su boca mientras son ingeridas.

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

- Inmediatamente después de una mordedura, el principal problema lo constituye la lesión por aplastamiento. Esta es más habitual en mordeduras producidas por animales con dientes diseñados para triturar (como los de los perros). Una vez abordada esta cuestión, se analiza la problemática planteada por las complicaciones infecciosas. Las heridas punzantes profundas, como las provocadas por las mordeduras de gato, presentan mayor probabilidad de desarrollo de abscesos anaerobios. En este tipo de mordedura puede produzcirse una inoculación oculta de estructuras profundas, como tendones y huesos, ya que a menudo la mordedura penetra más en profundidad de lo que puede parecer en virtud de la lesión superficial.
- Entre las complicaciones se cuentan la **celulitis, la tenosinovitis, la formación de absceso local, la artritis séptica, la osteomielitis y, ocasionalmente, la sepsis, la endocarditis, la meningitis y el absceso cerebral.** Los síntomas más problemáticos son la fiebre, la linfangitis, la linfadenopatía y la reducción de la amplitud de movimiento o el dolor a la palpación en las articulaciones, los tendones y los músculos próximos a la mordedura.
- **Las mordeduras humanas** se diferencian en dos categorías.
  - Las **heridas por mordedura oclusiva** son las que se producen cuando los dientes se cierran violentamente y rompen la piel. La localización anatómica afectada suele variar por sexos: en hombres, las mordeduras humanas se producen de forma característica en manos, brazos y hombros, mientras que en mujeres son más frecuentes las mordeduras en mamas, genitales, piernas y brazos. En las mordeduras

oclusivas, las complicaciones son más comunes en las manos que en cualquier otra localización.

- Las **lesiones de puño cerrado** son las que causan el resto de las heridas por mordedura humana. Son las que se producen cuando una persona golpea a otra en la boca, causándose una herida en la piel de la tercera articulación metacarpofalángica (MCF). Se trata del tipo más grave de infección por mordedura humana, ya que la cápsula articular metacarpiana es a menudo perforada, por lo que con frecuencia se ve afectada por artritis séptica. La celulitis, la tendinitis y, más ocasionalmente, la laceración nerviosa o la fractura ósea son otras posibles complicaciones de las lesiones de puño cerrado.

Anamnesis

Al evaluar una herida por mordedura, la anamnesis detallada ha de incluir una valoración del origen de la mordedura, el estado de vacunación antirrábica y el posible comportamiento rabioso del animal, así como los antecedentes vacunales del paciente, con especial referencia a la vacuna contra la rabia y las vacunas de refuerzo contra el tétanos.

Exploración física

- Cuando examine una herida que afecte a la articulación MCF, considere la posibilidad de mordedura humana o lesión de puño cerrado, ya que a veces los pacientes tienden a minimizar la importancia de este tipo de lesiones.
- Se ha de proceder, bajo anestesia local, a una cuidadosa exploración para valorar posible daño en el tendón, la vaina, la fascia, la cápsula articular o el hueso.

Pruebas diagnósticas

- Cuando los pacientes se presentan con una herida por mordedura infectada o cualquier complicación infecciosa asociada, los datos obtenidos de hemocultivos o cultivos de la herida se emplean para orientar la elección de los correspondientes antimicrobianos.
- Deben obtenerse radiografías simples a fin de evaluar la posible retención de un cuerpo extraño o la afectación ósea/articular, en especial en mordeduras de gato u otras heridas punzantes profundas.

TRATAMIENTO

- El tratamiento de las heridas por mordedura se centra en una intensiva limpieza de la herida, con aplicación de solución de povidona yodada, irrigación a presión con solución salina estéril, desbridamiento del tejido desvitalizado y tratamiento antibiótico, si procede.

- **El posible cierre de heridas abiertas ha de valorarse con detenimiento.** En general, las heridas por mordedura, sobre todo las de gato o las humanas, se someten a cierre por segunda intención, a no ser que existan dudas significativas sobre el resultado estético. En particular, las heridas por mordedura no han de cerrarse salvo que no presenten infección clínica, se hayan producido hace menos de 12 h (menos de 24 h en la cara) o se sitúen en un área estéticamente sensible. Las heridas en manos y pies no se cierran por primera intención.
- **Es necesario administrar antibióticos profilácticos a todos los pacientes que presentan una mordedura que penetra la piel de la mano, la cara o los genitales, o que se halla próxima a hueso, tendón o músculo. Asimismo, todas las lesiones de puño cerrado deben ser tratadas con profilaxis. En general, sucede lo mismo con las mordeduras de gato,** dado su mayor riesgo de infección por las heridas punzantes que provocan. El tratamiento profiláctico suele prolongarse durante 7 días. Se debe evaluar la necesidad de aplicar profilaxis antitetánica o antirrábica posterior a la exposición.[1]

Fármacos

- El **tratamiento empírico con amoxicilina más clavulanato** oral o ampicilina más sulbactam i.v. suele estar indicado para heridas por mordedura infectadas o para cualquier mordedura que perfore la piel de la mano o esté próxima a hueso, tendón o músculo. En pacientes alérgicos a la penicilina se consideran como alternativas el moxifloxacino o la doxiciclina. Estos fármacos son también los de elección para el tratamiento profiláctico. El tratamiento definitivo debe establecerse en función de los datos microbiológicos. Cuando sea oportuno, también está indicada la vacuna de refuerzo contra el tétanos (Td).
- La profilaxis de la **rabia** posterior a la exposición se trata en el siguiente apartado.

RABIA

PRINCIPIOS GENERALES

- En Estados Unidos la rabia es poco frecuente y, en la mayoría de los casos de comunicación reciente, no hubo antecedentes de mordedura animal ni se detectaron exposiciones de alto riesgo.
- **Probablemente, la fuente de infección más común en Estados Unidos son las mordeduras inadvertidas de murciélago.**[3,4]

DIAGNÓSTICO

- Tras un período de incubación muy variable, de días a meses, condicionado en parte por la localización de la inoculación, los pacientes presentan un pródromo de fiebre, cefalea, malestar y alteraciones de la personalidad durante 1 semana. A esta fase le sigue otra con delirio agitado, hidrofobia y convulsiones («rabia furiosa», 80 %) o de síndrome meningítico con parálisis ascendente («rabia paralítica», 20 %). Finalmente, hay una rápida evolución a coma y muerte.
- En ocasiones, el líquido cefalorraquídeo (LCR) presenta pleocitosis linfocítica.
- El diagnóstico se precisa, preferiblemente, mediante tinción directa con anticuerpos fluorescentes de una muestra de biopsia cutánea tomada de la nuca, por encima de la línea del pelo, por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de tejido o saliva o por pruebas serológicas. La sensibilidad de todas las pruebas aumenta con el tiempo tras el inicio de los síntomas.

TRATAMIENTO

- La **profilaxis de la rabia previa a la exposición** está indicada en personas de alto riesgo, como las que viajan a áreas endémicas, espeleólogos o aquellas que manipulan animales. La vacunación consta de 3 dosis semanales de 1 ml administradas por vía i.m. o intradérmica. Si se mantiene la situación de riesgo, se administran dosis de recuerdo a intervalos de 2-3 años.
- La **profilaxis de la rabia posterior a la exposición** debe administrarse de inmediato a todas las personas que refieran una mordedura de perro no doméstico o mordedura, arañazo o contacto con membranas mucosas de mofetas o mapaches. La profilaxis está asimismo justificada en cualquier persona que haya estado en contacto con murciélagos y no pueda descartar una mordedura. Ello incluye situaciones como encontrar un murciélago en la habitación de un bebé o en la que haya una persona durmiendo. Sin embargo, la profilaxis no está indicada cuando se consigue capturar al murciélago y las pruebas para detección de rabia son negativas en él. A veces es necesaria más información para determinar el riesgo de exposición. **En Estados Unidos y, en general, en los países desarrollados, no es necesario aplicar profilaxis inmediata contra la rabia, a no ser que el perro o el gato muestren un comportamiento inusual o signos de hidrofobia.** Sí se recomienda establecer contacto a la mayor brevedad con las autoridades sanitarias locales; el animal será some-tido a observación durante unos 10 días para identificar el desarrollo de signos de rabia.[4,5]
  - La irrigación de la herida con solución jabonosa y povidona yodada disminuye el riesgo de rabia en un 90 %, mientras que la sutura temprana de la herida puede aumentarlo.
  - La profilaxis de la rabia consiste en inmunización pasiva y activa.
  - Si el paciente **no ha sido vacunado contra la rabia en los últimos 3 años,** se administra inmunoglobulina contra la rabia (IGR) en dosis de 20 UI/kg, inyectando la mayor cantidad posible en torno a la localización de la herida y administrando el

resto por vía i.m. La vacuna de la rabia se administra en dosis de 1 ml en el deltoides o el muslo (lejos del punto de inyección de la IGR) los días 0, 3, 7 y 14. Los pacientes inmunodeprimidos han de recibir una dosis adicional el día 28.

- Si el paciente **ha sido vacunado previamente contra la rabia en los últimos 3 años,** se administra una dosis de recuerdo solo los días 0 y 3, sin inyección de IGR.
- El pronóstico de la rabia es uniformemente mortal, habiéndose comunicado una única excepción en un paciente con rabia sintomática que recibió un régimen de vacunación, coma inducido y ribavirina.[6] Es posible que se ponga en marcha un ensayo clínico activo de tratamiento de casos sospechosos de rabia.

ENFERMEDADES TRANSMITIDAS POR GARRAPATAS

- Diversas enfermedades humanas son transmitidas o causadas por las garrapatas. Las familias de especies de garrapatas que pueden transmitir enfermedades humanas son dos: *Ixodidae* (garrapatas duras) y *Argasidae* (garrapatas blandas). Todas las especies de garrapatas presentan ciclos vitales complejos, que implican progresión desde los huevos hasta el estado de larvas (también conocidas como semillas de garrapata), ninfas y adultos. Para pasar de un estado al otro, la garrapata necesita ingerir sangre. Las larvas, las ninfas y los adultos pueden actuar como vectores de la infección mientras se alimentan sobre los mamíferos a los que parasitan, incluidos los humanos. Las garrapatas blandas sobreviven durante años en forma adulta sin alimentarse de sangre.
- El diagnóstico resulta a menudo complejo, dado que < 50 % de los pacientes que son diagnosticados de enfermedades transmitidas por garrapatas recuerdan haber sido mordidos por uno de estos artrópodos. Así pues, es necesario mantener un elevado grado de sospecha en pacientes que viven en áreas en las que las garrapatas son endémicas o que han viajado a ellas y que presentan síntomas congruentes con la parasitosis durante los meses cálidos. En la mayoría de los casos, las pruebas serológicas han de realizarse en el contexto adecuado, en función de la presentación clínica y la información epidemiológica. Es posible que se produzca **coinfección con más de una patología inducida por garrapatas,** con la consiguiente confusión de la presentación clínica.
- **La intervención profiláctica más importante es la prevención de las mordeduras de garrapata.** Ello comprende vestir prendas de colores claros y manga larga, recoger la boca de los pantalones dentro de los calcetines, aplicarse DEET (N,N-dietil-meta-toluamida) sobre la piel y rociar con permetrina las prendas de vestir y efectuar una minuciosa exploración de comprobación en todo el cuerpo, siempre que se haya estado expuesto a áreas infestadas de garrapatas.

ENFERMEDAD DE LYME

PRINCIPIOS GENERALES

Epidemiología

- En Estados Unidos, la enfermedad de Lyme es la patología transmitida por vectores comunicada con mayor frecuencia, con unos 20 000 casos al año. La mayoría de ellos se registran entre mayo y octubre.
- Es causada por la espiroqueta ***Borrelia burgdorferi,*** endémica en > 15 estados, aunque se concentra fundamentalmente en tres focos a lo largo del país: el nordeste, el norte del Medio Oeste (Wisconsin y Minnesota) y el oeste (California y Oregón). La patología también es endémica en Eurasia.
- En Estados Unidos, el principal vector es la garrapata del ciervo, *Ixodes scapularis.* No obstante, en las regiones occidentales, el vector más habitual es la garrapata de patas negras, *Ixodes pacificus.* La infección se suele transmitir en la fase de ninfa, en la que el parásito es muy pequeño y, en consecuencia, pasa muchas veces inadvertido. En la mayor parte de los casos es necesaria una fijación prolongada (> 36 h) para que tenga lugar la transmisión de la infección. En áreas de alta prevalencia, el riesgo global de contraer la enfermedad de Lyme por mordedura de una garrapata del ciervo es de un 3,2 %.[7,8]

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

- La enfermedad de Lyme tiene tres etapas diferentes.
- En la **etapa localizada temprana,** la enfermedad se manifiesta con exantema (eritema migratorio, EM) en la localización de la mordedura en el 70-80 % de los pacientes.[9] Las localizaciones más comunes son muslos, ingles y axilas. El tamaño y la forma finales del exantema varían dentro de amplios márgenes, aunque es característico que comience con la aparición de una mácula o pápula rojiza indolora a la palpación, que lentamente se expande hasta alcanzar una mediana de diámetro de 15 cm. En las lesiones mayores se produce un aclaramiento central, que da lugar al característico aspecto de «ojo de buey». El exantema va a menudo acompañado de síntomas de tipo gripal y de linfadenopatía regional. En ocasiones se registran cefalea y meningismo. El EM desaparece espontáneamente en un plazo medio de 3-4 semanas (intervalo de 1 a 14 meses).
- Semanas o meses después de la inoculación, múltiples lesiones cutáneas anulares similares a las del EM pueden preceder a la **infección diseminada temprana,** asociada a fiebre y síntomas sistémicos más significativos. También se observan exantema maxilar, conjuntivitis, hepatitis leve y artralgia migratoria sin artritis. Los órganos que,

en última instancia, resultan afectados son habitualmente los del sistema nervioso central (SNC) y los del sistema cardiovascular.

- La **neuroborreliosis** se da en un 10-15 % de los pacientes no tratados con enfermedad diseminada temprana.[10] Este cuadro se caracteriza por presencia de neuritis craneal (habitualmente con parálisis unilateral o bilateral de los nervios faciales), meningitis linfocítica, mononeuritis múltiple, radiculopatía motora y sensitiva, miositis y ataxia cerebelosa. Estos síntomas presentan diversas combinaciones, suelen ser fluctuantes y pueden ir acompañados de anomalías del LCR (pleocitosis linfocítica y aumento de proteínas). Los síntomas suelen mejorar en un plazo de semanas o meses, incluso en pacientes no tratados.
- La **afectación cardíaca** tiene lugar en el 4-10 % de los pacientes no tratados con enfermedad diseminada temprana.[11] La anomalía más común en este contexto es el bloqueo auriculoventricular (de primer grado, de Wenckebach o bloqueo cardíaco completo transitorio). En casos poco frecuentes hay afectación miocárdica difusa, congruente con miopericarditis.

- La **afectación persistente tardía** afecta sobre todo a las articulaciones y el SNC. Las manifestaciones cutáneas crónicas de la enfermedad de Lyme tardía se observan en Europa pero no en Estados Unidos, excepto en inmigrantes. Los síntomas persistentes tardíos se desarrollan meses o años tras la enfermedad primaria no tratada y se relacionan en gran medida con las proteínas de superficie de *Borrelia.* Debido a de ello, la respuesta a los antibióticos es variable y, a veces, los síntomas persisten tras la erradicación satisfactoria del organismo con antibióticos.
  - La **artritis de Lyme** se presenta en aproximadamente el 60 % de los pacientes no tratados, meses después del inicio de la enfermedad, en un contexto de intensas respuestas inmunitarias celulares y humorales a *B. burgdorferi.*[12] Los pacientes pueden experimentar ataques intermitentes de inflamación oligoarticular, con afectación especialmente frecuente de la rodilla. Los ataques de artritis duran de unas semanas a meses, con períodos de remisión entre episodios. El recuento de leucocitos en líquido articular oscila de 50 000 a 110 000, con predominio de polimorfonucleares. La PCR para *B. burgdorferi* es positiva en líquido o tejido sinovial. La artritis de Lyme crónica suele resolverse de forma espontánea dentro de un plazo de varios años. La lesión articular permanente es infrecuente. Debido al mimetismo molecular con las proteínas del tejido sinovial, una parte minoritaria de los pacientes afectados presenta artritis crónica persistente (≥ 1 año de inflamación articular continua), aun aplicando un ciclo de tratamiento antibiótico y obteniendo una eliminación del organismo adecuados.
  - Los pacientes no tratados pueden evolucionar hasta desarrollar **neuroborreliosis crónica,** que da lugar a polineuropatía axónica crónica, con dolor radicular vertebral o parestesias a distancia. La encefalopatía de Lyme se manifiesta con sutiles alteraciones cognitivas y trastornos en el estado de ánimo, la memoria o el sueño. Es característica la ausencia de inflamación del LCR. A diferencia de la artritis de

Lyme, la enfermedad de Lyme neurológica crónica persiste durante > 10 años si no es convenientemente tratada.

- Un reducido subgrupo de pacientes continúa experimentando síntomas subjetivos –predominantemente dolor musculoesquelético, fatiga y dificultades cognitivas– que definen el denominado **«síndrome post-Lyme».** Estos síntomas no responden a tratamiento antibiótico adicional o prolongado.

Pruebas diagnósticas

- El diagnóstico de la enfermedad de Lyme resulta complejo y se basa en la evaluación de una combinación de la presentación clínica, la epidemiología y los estudios serológicos. **Aunque la patología nunca ha de diagnosticarse basándose solo en los síntomas subjetivos, el hallazgo físico del EM en un contexto geográfico idóneo resulta patognomónico de la enfermedad de Lyme temprana.** Pueden detectarse organismos de *Borrelia* mediante la PCR a partir de una biopsia de tejido del EM. Por el contrario, los cultivos de sangre, líquido articular y LCR son muy poco sensibles, por lo que no deben utilizarse.
- El diagnóstico en casos sospechosos de enfermedad tardía tiene que corroborarse con pruebas serológicas, ya que los hallazgos clínicos son a menudo inespecíficos. El enzimoinmunoanálisis de adsorción (ELISA) se emplea para detectar los anticuerpos IgG e IgM y va seguido de confirmación mediante inmunotransferencia. La probabilidad previa a la prueba basada en el síndrome clínico, las consideraciones epidemiológicas y los hallazgos físicos conforman un conjunto de importantes consideraciones a tener en cuenta.
  - La IgM comienza a elevarse 2 semanas después de la infección y se reduce a partir de los 2 meses. Sin embargo, la IgM no debe emplearse para diagnosticar la enfermedad más allá de 1 mes después de la aparición de los síntomas, ya que con ello se registra una tasa inaceptablemente alta de falsos positivos.
  - La IgG se eleva de 6 a 8 semanas después de la infección y mantiene valores altos de por vida. Un título negativo de IgG descarta la enfermedad tardía. El tratamiento antibiótico temprano bloquea la elevación de los títulos de anticuerpos.
- La neuroborreliosis puede ser confirmada específicamente por los laboratorios de referencia si se constata un cociente de anticuerpo de Lyme en LCR a anticuerpo de Lyme en suero > 1. En la artritis de Lyme, la PCR del líquido articular es con frecuencia positiva. No se recomienda la repetición de la PCR como prueba de curación, ya que es posible detectar ADN de *Borrelia* incluso tras un tratamiento satisfactorio.

TRATAMIENTO

- Los pasos más importantes de la prevención consisten en evitar la exposición a garrapatas y en retirar las fijadas en la piel en un plazo de 36 h.
- La profilaxis posterior a la exposición con una sola administración de doxiciclina en dosis de 200 mg p.o. registra una eficacia del 87 % en la prevención de la enfermedad de Lyme tras una mordedura de garrapata en áreas hiperendémicas.[8]

Fármacos

- El régimen oral preferido para el tratamiento de la mayoría de las etapas de la enfermedad en adultos –excluidas las embarazadas– es **doxiciclina** en dosis de 100 mg p.o. cada 12 h, en parte debido a que sirve también para tratar otras infecciones de potencial cotransmisión (p. ej., erliquiosis, anaplasmosis o fiebre maculosa de las Montañas Rocosas). Las alternativas son azitromicina, en dosis de 500 mg p.o. al día, amoxicilina, en dosis de 500 mg p.o. cada 8 h, o cefuroxima, en dosis de 500 mg p.o. cada 12 h.
- Los regímenes parenterales son ceftriaxona en dosis de 2 g i.v. al día o penicilina G en dosis de 3 a 4 millones de unidades cada 4 h.

Tratamiento de síndromes específicos

- **Enfermedad temprana** con EM: régimen oral durante 14 días.
- **Parálisis aislada de los pares craneales** sin anomalía en el LCR: régimen oral durante 14 días.
- **Neuroborreliosis o bloqueo auriculoventricular de alto grado:** régimen parenteral durante un período de 14-28 días.
- **Artritis tardía:** régimen oral durante 28 días. Es posible repetir una vez el régimen oral o parenteral tras completar el tratamiento en caso de artritis recidivante. La artritis crónica después del tratamiento puede requerir fármacos antiinflamatorios o sinovectomía quirúrgica.
- **Síndrome post-Lyme.** Los síntomas subjetivos crónicos tras un tratamiento antibiótico apropiado **no responden a más antibioticoterapia** en comparación con placebo. Estos pacientes han de recibir tratamiento sintomático en vez de ciclos prolongados de antibiótico.

CONSIDERACIONES ESPECIALES

- El síndrome de enfermedad de exantema asociado a garrapatas del sur (STARI, por sus siglas en inglés) se asemeja a la enfermedad de Lyme y se ha correlacionado con la mordedura de la denominada garrapata estrella solitaria *(Amblyomma americanum),* aunque no se ha identificado un agente causante del proceso.
- El exantema se asemeja al EM, si bien el aclaramiento central es más extenso y el síntoma más significativo es la fatiga.

- Las garrapatas estrella solitaria se distribuyen por el sur y el este de Estados Unidos. Los pacientes que presentan un síndrome compatible y exposición epidemiológica pueden ser tratados siguiendo las recomendaciones formuladas para la enfermedad de Lyme.

FIEBRE MACULOSA DE LAS MONTAÑAS ROCOSAS

PRINCIPIOS GENERALES

- La fiebre maculosa de las Montañas Rocosas (FMMR) es la enfermedad causada por rickettsias más común en Estados Unidos. Es producida por la bacteria gramnegativa intracelular obligada *Rickettsia rickettsii.*
- La enfermedad se manifiesta como vasculitis difusa y, si no se somete a tratamiento, puede ser fulminante y mortal.
- Las áreas endémicas de Estados Unidos se sitúan al este de las Montañas Rocosas, sobre todo en los estados de Carolina del Norte y Carolina del Sur, Maryland, Oklahoma y Virginia. Los principales vectores son la garrapata del perro *(Dermacentor variabilis)* en los estados más orientales, y la garrapata de la madera *(Dermacentor andersoni)* en los occidentales. En Estados Unidos se registran aproximadamente de 600 a 1 200 casos al año, con un máximo de incidencia entre abril y septiembre, aunque en los estados meridionales se producen también casos en invierno.

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

- La presentación puede ser muy inespecífica y es fácil confundirla con un síndrome vírico, una alergia a fármacos o una meningococemia. En aproximadamente el 60 % de los casos se refieren antecedentes de mordedura de garrapata.[13]
- Tras una incubación de 2 a 14 días, aparecen síntomas agudos como fiebre, malestar, mialgia, cefalea, náuseas, diarrea y dolor abdominal.
- Aproximadamente 2-7 días después del inicio de los síntomas, comienza el exantema clásico, presentado en forma de máculas rojas que, inicialmente, tienen distribución centrípeta en las extremidades, incluidas las palmas de las manos y las plantas de los pies. A continuación, el exantema se disemina centralmente y las máculas pueden fusionarse para formar petequias o púrpura. En torno al 10 % de los casos se presentan sin exantema clásico, en especial entre afroamericanos y ancianos.[14,15]
- A medida que la enfermedad progresa, son más habituales en la exploración física hallazgos tales como conjuntivitis, linfadenopatía y hepatoesplenomegalia. La enfermedad grave evoluciona dando lugar, en ocasiones, a meningitis aséptica,

insuficiencia renal, miocarditis, síndrome de dificultad respiratoria aguda e isquemia digital. Los principales grupos de riesgo de padecer estas complicaciones son hombres, ancianos, alcohólicos y pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

Pruebas diagnósticas

- El diagnóstico se puede establecer anatomopatológicamente por tinción de inmunofluorescencia o PCR de biopsias cutáneas.
- El diagnóstico serológico retrospectivo de FMMR requiere la constatación de un aumento en cuatro veces en el suero de convalecencia de los anticuerpos contra las rickettsias, determinado por aglutinación de látex o inmunofluorescencia.
- Los datos de laboratorio de rutina, diversos e inespecíficos, comprenden hiponatremia, creatinina elevada, transaminasas y bilirrubina elevadas, anemia, trombocitopenia y coagulopatía. El número de leucocitos periféricos varía dentro de amplios márgenes.

TRATAMIENTO

- En áreas altamente endémicas, se ha de considerar un umbral bajo para la instauración del tratamiento empírico, debido al elevado potencial de mortalidad rápida. La mortalidad es del 22 % sin tratamiento y del 6 % cuando se aplica un tratamiento apropiado.[16]
- **El fármaco de elección es la doxiciclina,** 100 mg p.o. cada 12 h durante 7 días, o hasta 3 días después de la resolución de la fiebre. La doxiciclina i.v. se reserva para casos graves.[16] La doxiciclina presenta la ventaja de que cubre ciertas coinfecciones transmitidas por garrapatas no reconocidas, como la erliquiosis, la anaplasmosis y la enfermedad de Lyme. El ciprofloxacino es una opción de segunda línea.
- Los casos pediátricos han de tratarse con doxiciclina, considerando el potencial de mortalidad rápida y la baja probabilidad de pigmentación de los dientes con un ciclo de 7 días de este antibiótico.
- Las tetraciclinas están generalmente contraindicadas en el embarazo, aunque, no obstante, pueden ser tomadas en consideración en la FMMR grave. Otra opción para casos graves es el cloranfenicol i.v. (50-100 mg/kg diarios fraccionados en 4 dosis), si bien este antibiótico se asocia al síndrome del recién nacido gris cuando se administra en el tercer trimestre de gestación. El cloranfenicol oral (500 mg cada 6 h) no se encuentra disponible en Estados Unidos
- No se dispone de vacuna y no existe consenso en lo que respecta a la profilaxis posterior a la exposición de la FMMR tras una mordedura de garrapata.

ERLIQUIOSIS HUMANA: MONOCÍTICA Y GRANULOCÍTICA

PRINCIPIOS GENERALES

- La erliquiosis humana es un síndrome asociado a enfermedad multisistémica grave causada por bacilos gramnegativos intracelulares pequeños. Se distinguen la **erliquiosis monocítica humana (EMH),** producida por infección de monocitos por *Ehrlichia chaffeensis,* y la **anaplasmosis granulocítica humana (AGH),** originada por infección de granulocitos por *Anaplasma phagocytophilum. Ehrlichia ewingii* es otro potencial inductor de erliquiosis, generalmente limitado a pacientes inmunodeprimidos.
- Ciertos mamíferos pequeños son los reservorios naturales de ambos organismos. La distribución geográfica de las enfermedades se corresponde con la de las garrapatas que son sus vectores. *Ehrlichia chaffeensis* es transmitido por *A. americanum* aunque en ocasiones también es transmitido por otros vectores como *D. variabilis*. Por su parte, *A. phagocytophilum* es transmitido por los mismos vectores que los de la enfermedad de Lyme: en la costa este de Estados Unidos, *I. scapularis,* y en la costa oeste, *I. pacificus.*

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

- El diagnóstico definitivo resulta complejo y en ocasiones supone un significativo retraso. El reconocimiento de un síndrome clínico compatible en un paciente que proceda de una región endémica durante la primavera o el verano sirve de base para instaurar el tratamiento empírico, mientras se espera la confirmación por parte del laboratorio.
- **La EMH y la AGH son casi idénticas en lo que respecta a su presentación clínica.** Los síntomas iniciales característicos son fiebre, cefalea grave y mialgias. A menudo se registran náuseas y vómitos. El dolor abdominal es poco usual. La tos y las artralgias son comunes.
- La enfermedad grave, que se desarrolla sobre todo en pacientes con deterioro inmunitario, se manifiesta con alteraciones del estado mental, insuficiencia renal, respiratoria o cardíaca o coagulación intravascular diseminada (CID).
- En aproximadamente el 30 % de los casos de EMH se observa un exantema maculopapuloso tenue que, en cambio, es muy inusual en la AGH. Las petequias son infrecuentes, salvo que sean debidas a trombocitopenia o CID. El exantema es mucho más común en niños, en los que se presenta en unos dos tercios de las infecciones.[16]
- La hepatomegalia y la linfadenopatía son hallazgos físicos poco frecuentes. La exploración física no presenta, por lo demás, otras particularidades.

Pruebas diagnósticas

- Es característico que el diagnóstico se establezca por PCR de sangre o pruebas serológicas (un único título de anticuerpos fluorescentes indirectos > 1:256 o un aumento en cuatro veces en el suero de convalecencia tras 14 días desde el inicio de los síntomas).
- El examen de la capa leucocítica permite la observación directa de mórulas en el citoplasma de los monocitos, en la EMH, o en los granulocitos, en la AGH, siendo en ambos casos diagnóstica. **La observación directa de mórulas es frecuente en la AGH; no así en la EMH.** El cultivo presenta un rendimiento muy bajo.
- Los datos de laboratorio de rutina son inespecíficos y similares a los de otras enfermedades transmitidas por garrapatas. No obstante, entre los hallazgos característicos cabe citar **la leucopenia y la trombocitopenia sin anemia y las transaminasas algo elevadas.**
- Cuando se aprecian hallazgos clínicamente compatibles y la epidemiología es adecuada, deben tomarse en consideración la posible coinfección con otras enfermedades transmitidas por garrapatas y la realización de las pruebas pertinentes.

TRATAMIENTO

- La **doxiciclina,** 100 mg p.o. o i.v. cada 12 h, es el fármaco de elección para la AGH y la EMH, incluso en niños.[7,16,17] Este régimen sirve también para tratar la FMMR, que tiene una presentación similar y puede ser cotransmitida por la garrapata del perro. El tratamiento debe mantenerse durante 10 días o, al menos, 3 días después de la defervescencia.
- La rifampicina y el cloranfenicol se consideran como tratamientos de segunda línea en pacientes que no pueden recibir doxiciclina. En el embarazo, la rifampicina se usa en los casos leves de erliquiosis. Sin embargo, como en la FMMR, la doxiciclina debe considerarse predominantemente para tratar las infecciones potencialmente mortales.

BABESIOSIS

PRINCIPIOS GENERALES

- Infección por protozoos del género *Babesia* (principalmente *B. microti* en Estados Unidos y *B. divergens* en Europa) que se transmite durante los meses de verano y otoño. Se trata de una infección intraeritrocítica que causa un síndrome febril similar al de la malaria, con hemólisis.
- Los principales vectores son garrapatas de la familia de los ixódidos. En consecuencia, la coinfección con la enfermedad de Lyme o la AGH es posible y ha de tomarse en consideración cuando se evalúa a un paciente con presentación atípica en un contexto epidemiológico adecuado.

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

- La presentación clínica de *B. microti* puede oscilar desde el cuadro asintomático hasta la enfermedad grave y de riesgo vital, con elevada parasitemia. La incubación suele durar 1-6 semanas desde la inoculación por acción de una garrapata cuando se alimenta. *B. divergens* tiende a presentar un cuadro fulminante potencialmente mortal.
- La **enfermedad leve** se caracteriza por inicio gradual, con fiebre alta, fatiga y malestar. Otros síntomas son cefalea, mialgia, artralgia, tos, rigidez de cuello, náuseas, vómitos o diarrea.
- La **enfermedad grave** suele afectar a pacientes ancianos, esplenectomizados o inmunodeprimidos o a pacientes afectados por coinfección por *B. burgdorferi.* Las complicaciones potenciales de la enfermedad grave comprenden diseminación intravascular diseminada, síndrome de dificultad respiratoria aguda, insuficiencia renal e infarto esplénico.
- En la exploración física de la mayoría de los pacientes se observa fiebre alta, que puede ser intermitente o constante. En algunos casos hay hepatoesplenomegalia. Otros hallazgos, como ictericia y hemorragias en astilla, son infrecuentes, excepto en casos graves. El exantema es poco habitual y hace que se deba considerar la coinfección con enfermedad de Lyme.

Pruebas diagnósticas

- Las pruebas diagnósticas han de incluir análisis bioquímico de la sangre de rutina, hemograma y examen de frotis periférico. El análisis de orina de rutina revela en ocasiones hemoglobinuria. Es característico que las enzimas estén elevadas, como en la mayor parte de las enfermedades transmitidas por garrapatas.
- Entre los hallazgos hematológicos habituales cabe citar leucocitos variables, trombocitopenia y evidencia de anemia hemolítica, con hematocrito bajo, haptoglobina baja, bilirrubina total elevada y reticulocitosis. En pacientes asplénicos, el frotis periférico revela una parasitemia que alcanza el 80 %. Las manifestaciones de enfermedad grave se correlacionan con anemia grave (< 10 g/dl) y parasitemia elevada (> 10 %), si bien el nivel de parasitemia no es predictivo de la gravedad de la anemia.
- La confirmación de laboratorio se realiza por detección de parasitemia basada en la PCR o mediante observación microscópica a cargo de personal experimentado de frotis sanguíneos finos teñidos con Wright o Giemsa. Algunas formas de *Babesia,* en especial las formas anulares de *B. microti,* pueden presentar un aspecto similar al de *Plasmodium falciparum.* Debe prestarse atención a diferenciar rasgos tales como ausencia de esquizontes y gametocitos. El característico aspecto en «cruz de Malta» de las tétradas de merozoítos ayuda a confirmar el diagnóstico de *Babesia.* Las pruebas serológicas con inmunofluorescencia indirecta, con un título ≥ 1:64, son a veces útiles

para confirmar el diagnóstico tras la eliminación de la parasitemia. Se han de considerar, asimismo, las pruebas simultáneas de detección de enfermedad de Lyme o AGH, si el contexto epidemiológico es el apropiado.

TRATAMIENTO

- El tratamiento está indicado para pacientes con parasitemia detectada por la PCR u observación microscópica directa, y no debe administrarse solo en función de la seropositividad.
- El tratamiento de *B. microti* requiere combinación de **atovacuona,** 750 mg p.o. cada 12 h, más **azitromicina,** 250 mg p.o. cada día, después 500 mg-1 g como dosis de carga oral el día 1 (enfermedad leve); o quinina, 650 mg p.o. cada 6-8 h más clindamicina, 300-600 mg i.v. cada 6 h o 600 mg p.o. cada 8 h (enfermedad leve o grave). Los pacientes inmunodeprimidos con enfermedad leve deben recibir atovacuona y azitromicina en dosis altas de 500 mg a 1 g/día. *B. divergens* se trata según la pauta para enfermedad grave.[7]
- La enfermedad leve se trata durante 7-10 días. La grave ha de tratarse durante 2 semanas después de la eliminación de la parasitemia. La patología resistente o recidivante y la que afecta a pacientes inmunodeprimidos deben tratarse durante al menos 6 semanas, incluyendo 2 semanas después de la eliminación de la parasitemia.
- Mientras se está tratando la enfermedad grave, se ha de realizar un seguimiento diario del hematocrito y preparar un frotis periférico cada día, para controlar la respuesta al tratamiento.
- La afectación grave con parasitemia de alto grado (> 10 %), la anemia grave (< 10 g/dl) o la evidencia de insuficiencia orgánica han de abordarse mediante transfusión de intercambio parcial o completo.
- Los síntomas que persisten 3 meses después del término del tratamiento deben evaluarse por repetición de la PCR y examen del frotis fino, con el fin de descartar la infección recidivante o persistente, típica de pacientes asplénicos o inmunodeprimidos.

OTRAS ENFERMEDADES TRANSMITIDAS POR GARRAPATAS

- La **borreliosis o fiebre recurrente transmitida por garrapatas** es causada por diversas especies de la espiroqueta del género *Borrelia,* que se transmite en áreas remotas de Estados Unidos.
  - Una escara de 2 a 3 mm se desarrolla en la localización de la mordedura de la garrapata, apareciendo fiebre alta tras un período de incubación de alrededor de 1 semana. El período febril dura de 3 a 6 días y va seguido de una rápida defervescencia.

- A medida que la fiebre remite, se desarrolla exantema en hasta la mitad de los casos.
- Si no son tratados, los pacientes experimentan recidiva tras un período afebril de unos 8 días, con una media de 3 a 5 recidivas.
- El diagnóstico se establece por hemocultivo o frotis sanguíneos grueso y fino teñidos con Giemsa o Wright.
- El tratamiento de los casos leves consiste en 10 días de tetraciclina o eritromicina. Los síntomas del SNC han de tratarse con penicilina o ceftriaxona parenteral durante 14-28 días.

- La **parálisis por garrapatas** es un tipo de parálisis ascendente de progresión rápida, no infecciosa, causada por una neurotoxina que afecta a la transmisión de acetilcolina en la unión neuromuscular y que es secretada al torrente circulatorio por una garrapata del género *Dermacentor* cuando está hinchada y nutriéndose de manera activa.
  - La enfermedad es de inicio rápido, en unas horas desde la primera exposición a la garrapata.
  - Además de la parálisis, otros síntomas son ataxia, pérdida de reflejos tendinosos y afectación de los pares craneales y debilidad muscular en las etapas tardías.
  - La mortalidad es ≈ 10 %, y afecta con mayor frecuencia y gravedad a los niños.
  - La parálisis por garrapatas es a veces confundida con el síndrome de Guillain-Barré. Sin embargo, la rápida evolución de la parálisis y la ataxia concurrente la diferencian de este síndrome y de otras enfermedades paralíticas agudas.
  - La patología, potencialmente mortal, puede ser curada por completo extirpando la garrapata causante del proceso.
  - Una variante australiana, causada por *Ixodes holocyclus,* debe tratarse con antitoxina antes de proceder a la retirada del parásito, con el fin de evitar el transitorio empeoramiento de los síntomas que se produce tras la extirpación.

BARTONELOSIS

PRINCIPIOS GENERALES

- La bartonelosis es causada por seis especies de *Bartonella,* un pequeño bacilo gramnegativo intracelular de difícil cultivo. *Bartonella henselae* y *Bartonella quintana* son los principales causantes de enfermedad humana en Estados Unidos.
- Los niños son el principal grupo de riesgo de la **enfermedad por arañazo de gato** (EAG). Otras poblaciones de riesgo para diversas formas de esta enfermedad son las personas sin hogar, que pueden desarrollar la llamada **«fiebre de las trincheras urbana»,** transmitida por piojos, y los pacientes con infección por el VIH avanzada, que desarrollan complicaciones como **angiomatosis bacilar y peliosis hepática.**
- Los gatos son los principales reservorios de *B. henselae.*

- La transmisión se produce por arañazos, en especial de cachorros de gato, y mordeduras, además de por picaduras y mordeduras de pulgas.
- *B. quintana* es transmitida por el piojo del cuerpo. Los humanos son el principal reservorio de este patógeno, que afecta sobre todo a muy en especial a poblaciones socialmente vulnerables, como los indigentes.

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

- *B. henselae* es el principal patógeno responsable de la EAG. La patología suele comenzar con una o pocas lesiones vesiculares, papulosas o pustulosas, que aparecen 3-10 días después de una mordedura o arañazo de gato. A continuación se producen linfadenitis regional dolorosa (habitualmente en un ganglio cervical o axilar fluctuante) y síntomas inespecíficos leves, incluida fiebre. En ocasiones hay hepatoesplenomegalia. En niños, la EAG es causa frecuente de **fiebre de origen desconocido** (FOD) persistente. En pacientes con afectación sisté-mica o fiebre de curso prolongado, la linfadenopatía es menos usual.
- *B. quintana* produce la «fiebre de las trincheras urbana», cuadro febril no diferenciado que cursa con cefalea, dolor corporal e hiperemia conjuntival. Puede manifestarse en un episodio aislado o, más habitualmente, como enfermedad recidivante debilitante, con episodios que duran unos 5 días cada uno.
- En un 5-10 % de los casos se registran manifestaciones inusuales de la infección por *Bartonella,* como endocarditis «de cultivo negativo», infecciones oculoglandulares (en especial uveítis), artritis y síndromes neurológicos.
- La endocarditis y la bacteriemia se asocian en ocasiones a hiperemia conjuntival, exantema maculopapuloso, linfadenopatía o hepatoesplenomegalia. A veces hay leucocitosis y trombocitopenia. Las válvulas nativas se ven afectadas muy frecuentemente.
- Las deficiencias neurológicas son poco habituales, aunque pueden dar lugar a una significativa morbilidad. La encefalopatía se manifiesta con cefalea, alteraciones del estado mental, convulsiones y deficiencias neurológicas focales, como hemiplejía o ataxia. Otras secuelas poco usuales son la neuritis retiniana y la mielitis transversa.
- Los pacientes con infección por el VIH avanzada pueden desarrollar formas no inusuales de bartonelosis diseminada. La **angiomatosis bacilar** se caracteriza por presencia de nódulos vasculares subcutáneos de color violáceo oscuro, que en ocasiones son numerosos. Es **fácil confundirlos con las lesiones propias del sarcoma de Kaposi.** En la angiomatosis bacilar también se observa afectación visceral, neurológica y ósea. La peliosis hepática es una manifestación visceral de la bartonelosis diseminada que se presenta con vómitos, diarrea, hepatoesplenomegalia y fiebre.

Pruebas diagnósticas

- La **PCR** de tejido es muy sensible y específica. Se emplea especialmente en tejido de válvulas cardíacas para diagnosticar la endocarditis de cultivo negativo inducida por especies de *Bartonella,* ya que no se ve afectada por la utilización previa de antibióticos.
- Las **pruebas serológicas** pueden ser muy útiles para el diagnóstico de la EAG. La IgM positiva (≥ 1:16) o el título de IgG elevado (> 1:256) son indicativos de infección por *Bartonella* en curso. La disminución del título de anticuerpos se produce tras un ciclo de 10-14 días de tratamiento antibiótico. Un título de IgG > 1:800 es indicativo de infección crónica.
- Existe reactividad cruzada entre especies de *Bartonella, Chlamydia* y *Coxiella.* Ello da lugar a confusión, por ejemplo, entre la enfermedad por arañazo de gato inguinal y el linfogranuloma venéreo.
- En pacientes inmunodeprimidos, es posible que se registren falsos negativos.
- El cultivo, complejo y de bajo rendimiento, requiere medios y condiciones de crecimiento especiales y puede necesitar 2-6 semanas. Por consiguiente, no resulta útil en el diagnóstico de rutina de la EAG. No obstante, sí puede considerarse en el diagnóstico de otras manifestaciones clínicas, tales como FOD, encefalitis, endocarditis, peliosis o angiomatosis bacilar. Los tubos de lisis-centrifugación (sistema Isolator) aumentan el rendimiento de los hemocultivos. La sensibilidad antibiótica *in vitro* no se correlaciona bien con la respuesta clínica.
- La biopsia tisular puede resultar útil. En la biopsia de ganglios linfáticos se observan en ocasiones granulomas con necrosis estrellada y el organismo se visualiza con tinciones de plata. La angiomatosis bacilar y la peliosis hepática presentan patrones característicos de proliferación de vasos sanguíneos en el examen anatomopatológico.

TRATAMIENTO

- La EAG es casi siempre de resolución espontánea, aunque los síntomas pueden durar semanas. El tratamiento con antibióticos se reserva para pacientes con linfadenopatía extensa o dolorosa. El fármaco de elección para la EAG limitada es la **azitromicina,** 500 mg p.o. el día 1 seguida de 4 días de 250 mg p.o. cada día. Otros fármacos alternativos son la eritromicina, la doxiciclina, la trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX) o una fluoroquinolona.[18]
- La EAG diseminada o la fiebre de las trincheras requieren al menos 4 semanas de tratamiento, en tanto que la peliosis hepática y la angiomatosis bacilar precisan de 3-4 meses. La retinitis se trata durante 4-6 semanas con una combinación de rifampicina y doxiciclina o azitromicina.[18]
- La endocarditis se trata con ceftriaxona y gentamicina y/o doxiciclina durante 6 semanas. A menudo es necesario proceder a sustitución valvular.[18]

BRUCELOSIS

PRINCIPIOS GENERALES

- La brucelosis humana es causada por un grupo de pequeños cocobacilos gramnegativos intracelulares, no formadores de esporas, no móviles y aerobios, pertenecientes al género *Brucella.* Los principales reservorios animales son rumiantes, como el ganado vacuno o las cabras.
- La transmisión se produce por exposición a animales infectados (en especial a tejido placentario y secreciones vaginales) o por consumo de productos lácteos contaminados.
- En Estados Unidos, la enfermedad humana se diagnostica mayoritariamente en trabajadores inmigrantes latinoamericanos o personas procedentes de Latinoamérica **que consumen queso y productos lácteos no pasteurizados. Los trabajadores de mataderos, los granjeros y los veterinarios** también están expuestos a mayor riesgo.
- La enfermedad endémica se localiza en regiones de la cuenca mediterránea, Oriente Medio y Latinoamérica.

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

- Las manifestaciones clínicas pueden variar de manera significativa, desde un proceso febril ondulante no diferenciado hasta afectación con complicaciones focales en las grandes articulaciones o los sistemas genitourinario, neurológico, cardíaco y hepatoesplénico.
- La infección subaguda y crónica puede presentarse de meses a > 1 año después de la infección no tratada.
- Las manifestaciones se observan en cualquiera de los sistemas orgánicos. No obstante, la mayoría de los pacientes con enfermedad aguda refieren inicio repentino o gradual de malestar, fiebre alta, escalofríos, fatiga, debilidad, artralgias y mialgias. Otros síntomas asociados de manera característica a esta afección son fatiga y depresión, en ocasiones graves y que a veces persisten después de un tratamiento satisfactorio.
- En la exploración física es posible observar esplenomegalia y linfadenopatía (habitualmente axilar, cervical y supraclavicular). Los síntomas osteoarticulares son frecuentes, y también son características la sacroilitis o la artritis de grandes articulaciones que soportan peso. En hombres infectados se dan asimismo casos de orquitis.

Pruebas diagnósticas

- Los datos de laboratorio son inespecíficos y comprenden anemia, trombocitopenia y enzimas hepáticas elevadas. El recuento de leucocitos oscila dentro de amplios márgenes.
- **El cultivo es el método de referencia, si bien resulta complejo** y su rendimiento disminuye a medida que la infección se prolonga. Los cultivos han de ser sometidos a observación durante ≥ 4 semanas. El cultivo de aspirado de médula ósea y el uso de tubos de lisis-centrifugación mejoran en ocasiones el rendimiento. Es necesario mantener precauciones especiales en el laboratorio, con el fin de evitar la infección por aerosol del personal que trabaja en él.
- Las **pruebas serológicas** son poco sensibles como método de detección. Un título de aglutinación > 1:160 o la cuadruplicación de dicho valor son indicativos de infección. La prueba de ELISA es más sensible, si bien ha de confirmarse mediante análisis de aglutinación. La recidiva puede detectarse cuando se constata la elevación del título de aglutinación.

TRATAMIENTO

- El tratamiento requiere una combinación de antibióticos que permita conseguir una buena penetración intracelular. Los mejores resultados clínicos se obtienen con **doxiciclina,** 100 mg p.o. cada 12 h, **más rifampicina,** 600-900 mg p.o. al día durante 6 semanas, **más gentamicina,** 5 mg/kg al día durante 7 días.[19,20]
- La TMP-SMX más un aminoglucósido es la opción preferida para niños < 8 años. Mujeres embarazadas han sido tratadas satisfactoriamente con rifampicina, 900 mg p.o. al día, como monoterapia.

TULAREMIA

PRINCIPIOS GENERALES

- En Estados Unidos, el pequeño cocobacilo gramnegativo *Francisella tularensis* es enzoótico en conejos y en otros reservorios, como pequeños roedores.
- Puede transmitirse a humanos de diferentes formas: contacto con tejidos de animales infectados (p. ej., al despellejar conejos), inhalación de partículas de aerosol, contacto con alimentos o aguas contaminadas y mordeduras o picaduras de garrapatas, mamíferos, mosquitos o moscas del ciervo.
- En torno al 50 % de los casos son atribuidos a mordedura de las garrapatas *A. americanum, D. andersoni* y *D. variabilis.*
- La incidencia de la enfermedad está disminuyendo en Estados Unidos, donde la mayor parte de los casos son comunicados en el Medio Oeste, particularmente en los estados

de Oklahoma, Missouri y Arkansas.

- En el entorno del laboratorio de microbiología es posible la diseminación inadvertida del patógeno. La transmisión de persona a persona no se produce.

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

- Las manifestaciones clínicas de la tularemia dependen de la vía de inoculación. En general, las manifestaciones sistémicas iniciales comprenden fiebre, escalofríos y lumbago. Es característica la disociación de temperatura y pulso. A menudo se dan múltiples complejos de síntomas de manera simultánea.
- **Ulceroglandular.** En el sitio de inoculación se desarrollan linfadenopatía regional y úlceras eritematosas, dolorosas y necróticas.
- **Tifoidea/sistémica.** Es una afección febril más grave que se manifiesta con escalofríos, cefalea, mialgias, dolor de garganta, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y tos. La afectación pulmonar es frecuente. Los casos más graves pueden evolucionar a hiponatremia, rabdomiólisis, insuficiencia renal y sepsis. No hay linfadenopatía ni afectación cutánea.
- **Glandular.** Linfadenopatía dolorosa a la palpación, localizada y sin afectación de piel o mucosas.
- **Faríngea.** Dolor de garganta, linfadenopatía cervical o retrofaríngea y, en ocasiones poco frecuentes, faringitis seudomembranosa leve, consecuencia del contacto faríngeo directo con alimentos, aguas o gotículas contaminadas.
- **Oculoglandular.** Conjuntivitis dolorosa con linfadenopatía preauricular, submandibular o cervical, secundaria a inoculación conjuntival por dedos contaminados, salpicaduras o aerosoles. La pérdida de visión es infrecuente.
- **Digestiva.** Diarrea fulminante y persistente, debida a consumo de alimentos o aguas contaminados; puede ser mortal.
- **Neumónica.** Neumonía lobular o difusa secundaria a inhalación del organismo (muy infrecuente) o diseminación hematológica de cualquiera de las formas anteriores, en especial de la ulceroglandular o la tifoidea.

Pruebas diagnósticas

- El diagnóstico se suele establecer mediante pruebas serológicas, con cualquier título > 1:160 o con aumento en cuatro veces en los títulos de la fase de convalecencia.
- *F. tularensis* puede obtenerse a partir de numerosos tipos de muestras, aunque es de difícil cultivo y rara vez se observa en la tinción de Gram. Por otra parte, el laboratorio ha de ser advertido cuando se sospecha tularemia, ya que el organismo puede

transmitirse al personal de laboratorio, por aerosol, a partir de los cultivos en crecimiento activo.

TRATAMIENTO

- **El tratamiento de elección es la estreptomicina,** 15 mg/kg i.m. cada 12 h durante 10 días. La gentamicina, 5 mg/kg i.v. A diario, es casi igual de eficaz. Otros aminoglucósidos son también excelentes opciones terapéuticas.[21]
- Las **fluoroquinolonas** están ganando aceptación como tratamiento alternativo idóneo.
- Las recidivas son más frecuentes tras el tratamiento con tetraciclinas y cloranfenicol. Las cefalosporinas son ineficaces.
- La meningitis por tularemia debe tratarse con un aminoglucósido más cloranfenicol por vía intravenosa.

LEPTOSPIROSIS

PRINCIPIOS GENERALES

- **Se cree que la leptospirosis es la zoonosis de mayor ubicuidad a nivel mundial.** La mayoría de los casos se registran en los países tropicales en desarrollo, sobre todo en América y Asia.
- Los reservorios animales que presentan infección, en especial ratas, ganado y perros, son infectados por espiroquetas del género *Leptospira* y diseminan el organismo a través de la orina, en la que está muy concentrado. El contacto directo con animales, aguas o suelos contaminados induce la infección humana.
- La enfermedad es endémica en granjas de subsistencia de entorno rural y, en ocasiones, se producen brotes epidémicos estacionales en áreas urbanas pobres, como consecuencia de inundaciones o de las malas condiciones de salubridad. En los países desarrollados, los grupos de riesgo son los granjeros, trabajadores de mataderos y veterinarios. Por otro lado, la exposición a aguas contaminadas en actividades de recreo producen casos esporádicos o concentrados en zonas localizadas de la enfermedad. En Estados Unidos se han referido casos esporádicos en barrios marginales en el entorno urbano.
- En Estados Unidos, la mayoría de los casos se registran en Hawái.

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

- La presentación clínica, tras un período de incubación de 5-14 días, puede variar de una afectación febril subclínica o no diferenciada a una enfermedad de riesgo vital con insuficiencia multiorgánica. Se caracteriza por la existencia de dos fases, con una fase febril inespecífica inicial seguida, en una parte minoritaria de los pacientes, de progresión a manifestaciones tardías graves.
- Los síntomas de la **fase inicial** comienzan habitualmente con una brusca aparición de fiebre alta, mialgias intensas y cefalea frontal. Otros síntomas asociados son dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea o tos.
- La **fase tardía** de la enfermedad se alcanza en el 5-15 % de los pacientes e incluye complicaciones potencialmente mortales, como shock, hemorragia grave, insuficiencia respiratoria, miocarditis e insuficiencia renal no oligúrica grave asociada a pérdida de electrólitos. La **enfermedad de Weil** es una forma grave de la patología de fase tardía que se caracteriza por una tríada constituida por ictericia, insuficiencia renal aguda y hemorragia. El síndrome de dificultad respiratoria aguda y el síndrome de hemorragia pulmonar por leptospirosis, caracterizado por hemorragia pulmonar masiva e insuficiencia respiratoria, son complicaciones identificadas con creciente frecuencia. La enfermedad de fase tardía anictérica, más leve y que tiende a remitir espontáneamente, suele caracterizarse por fiebre súbita, mialgias y cefalea intensa, con o sin meningitis aséptica.
- La exploración física revela hepatoesplenomegalia o linfadenopatía en una parte minoritaria de los pacientes. La **sufusión conjuntival** (es decir, la hiperemia de la conjuntiva con quemosis) es un hallazgo patognomónico que se detecta en un 30 % de los casos.[22] La ictericia es indicador de mal pronóstico y ha de dar lugar a observación ante el posible desarrollo de insuficiencia renal aguda y hemorragia.

Pruebas diagnósticas

- Las pruebas diagnósticas de rutina en la fase inicial de la enfermedad no son específicas.
- En la fase tardía, las pruebas analíticas pueden identificar trombocitopenia grave y anemia, si bien los estudios de coagulación suelen ser mínimamente anómalos, aun en caso de hemorragia grave. Los leucocitos son variables. Los estudios bioquímicos revelan en ocasiones insuficiencia renal grave, así como hipopotasemia y otras alteraciones electrolíticas. Es característico que la bilirrubina total esté elevada de manera desproporcionada con respecto a las transaminasas y la fosfatasa alcalina séricas.
- La confirmación de laboratorio resulta compleja, dado que requiere un aumento en cuatro veces de los títulos de **anticuerpos registrados en pruebas de microaglutinación** (PMA) o **cultivo del organismo,** a partir de sangre, orina o LCR. Ambos métodos aportan solamente una confirmación retrospectiva, ya que el cultivo es difícil y requiere varias semanas.

- Un único título de PMA de la fase aguda > 1:100 es indicativo de infección. Sin embargo, puede ser reflejo de una infección previa en entornos endémicos.
- La detección de IgM o IgA por ELISA o por pruebas de inmunofluorescencia también proporciona evidencias que avalan la infección aguda.
- La PCR es altamente sensible, en especial durante la infección inicial, aunque no es frecuente que se halle disponible.

TRATAMIENTO

- El abordaje terapéutico ha de incluir un agresivo tratamiento sintomático y una cuidadosa vigilancia ante las posibles complicaciones graves. Los casos graves requieren hospitalización, en tanto que la leptospirosis ictérica precisa tratamiento en una unidad de cuidados intensivos, con monitorización cardíaca. La diálisis diaria o continua es otro importante componente del tratamiento en caso de insuficiencia renal.
- La leptospirosis leve puede tratarse con **doxiciclina** oral, 100 mg cada 12 h, o amoxicilina oral, 500 mg cada 8 h.[23]
- Por su parte, la leptospirosis grave se trata con **penicilina** i.v., 1,5 millones de unidades cada 6 h, o con **ceftriaxona,** 1 g diario.[24] A veces se produce la reacción de Jarisch-Herxheimer, que, no obstante, suele ser leve.
- La quimioprofilaxis con doxiciclina constituye una estrategia de prevención alternativa para personas con exposición a áreas de alto riesgo de enfermedad endémica.[25]

PESTE

PRINCIPIOS GENERALES

- La peste es producida por el bacilo gramnegativo *Yersinia pestis.*
- En Estados Unidos, la peste adquirida de forma natural se registra, muy raras veces, en las regiones sudoccidentales del país, tras exposición a animales infectados.

DIAGNÓSTICO

- La peste adopta una de las tres formas siguientes:
  - **Bubónica.** Linfadenitis dolorosa local (bubón) y fiebre (cociente de mortalidad del 15 %).
  - Enfermedad **septicémica.** Puede producir necrosis periférica y CID (la llamada «peste negra»). Suele ser la progresión de la forma bubónica (cociente de mortalidad del 30-50 %).

- **Neumónica.** Neumonía grave con hemoptisis precedida de una enfermedad inicial similar a la gripe (cociente de mortalidad del 50 %, que se aproxima al 100 % si el tratamiento se retrasa). La forma neumónica se transmite de persona a persona, y es previsible que se desarrolle tras la inhalación de *Y. pestis* en aerosol.

- El diagnóstico se confirma por aislamiento de *Y. pestis* a partir de muestras de sangre, esputo o LCR. La infección local se ha de comunicar a las autoridades responsables de control sanitario y salud pública de inmediato.

TRATAMIENTO

- El tratamiento debe instaurarse en cuanto se perciba la primera sospecha de peste, ya que el inicio rápido de la administración de antibióticos mejora la supervivencia.
- Los fármacos de elección son **estreptomicina,** 1 g i.m. cada 12 h; **gentamicina,** 5 mg/kg i.v. al día o una dosis de carga de 2 mg/kg, seguida de 1,7 mg/kg i.v./i.m. cada 8 h, con control adecuado de las concentraciones farmacológicas; o **doxiciclina,** 100 mg p.o./i.v. dos veces al día.[26]
- Otras alternativas son el ciprofloxacino y el cloranfenicol.
- El tratamiento oral se ha de iniciar una vez producida la mejora clínica, con un ciclo total de 10 a 14 días.
- La **profilaxis posterior a la exposición se basa en doxiciclina,** 100 mg p.o. dos veces al día, o en ciprofloxacino, 500 mg p.o. dos veces al día, durante 7 días tras la exposición.

CARBUNCO

PRINCIPIOS GENERALES

- Las esporas del gramnegativo *Bacillus anthracis* germinan en el sitio de entrada al cuerpo, dando lugar al carbunco, que puede ser por inhalación, cutáneo o digestivo.
- La transmisión natural se produce al sacrificar animales infectados o comer su carne, lo que suele dar lugar a enfermedad cutánea («enfermedad de los cardadores de lana») y digestiva.

DIAGNÓSTICO

- El carbunco por inhalación (tasa de mortalidad del 45 %) presenta una patología inicial similar a la gripe, síntomas digestivos, o ambos, seguidos de dificultad respiratoria fulminante e insuficiencia multiorgánica.

- El carbunco cutáneo se caracteriza por la presencia de una escara negra indolora con edema circundante.
- El diagnóstico de la enfermedad por inhalación es indicado por la identificación de un mediastino ensanchado sin infiltrados en la radiografía de tórax, y es confirmado por hemocultivo. La enfermedad cutánea y digestiva también se diagnostica por cultivo de sangre o tejido. Los casos confirmados deben comunicarse de inmediato a las autoridades responsables de control sanitario y salud pública.

TRATAMIENTO

- El tratamiento con inicio inmediato de la antibioticoterapia ante las primeras sospechas de carbunco por inhalación reduce la mortalidad.
- El tratamiento empírico consiste en **ciprofloxacino,** 400 mg i.v. dos veces al día, o **doxiciclina,** 100 mg i.v. cada 12 h, **más otros dos antibióticos activos contra *B. anthracis*** (p. ej., penicilina, clindamicina o vancomicina).[27]
- El tratamiento oral con ciprofloxacino, 500 mg p.o. dos veces al día, o doxiciclina, 100 mg p.o. dos veces al día, y otro fármaco activo ha de comenzarse después de la mejora, manteniéndose durante 60 días, a fin de reducir el riesgo de germinación de esporas retardada.
- El carbunco cutáneo no complicado puede tratarse con ciprofloxacino oral, 500 mg dos veces al día, o doxiciclina, 100 mg dos veces al día, durante la misma duración.
- **La profilaxis posterior a la exposición** consiste en ciprofloxacino oral, 500 mg cada 12 h durante 60 días desde la exposición. La doxiciclina o la amoxicilina pueden ser una alternativa si la cepa se muestra sensible.

FIEBRE Q

PRINCIPIOS GENERALES

- La fiebre Q es causada por *Coxiella burnetii,* un bacilo gramnegativo intracelular obligado presente en heces y fluidos corporales de animales infectados, generalmente rumiantes. El tejido placentario presenta concentraciones especialmente elevadas del organismo.
- La infección, poco habitual en Estados Unidos, se halla extendida por todo el mundo.
- Dicha infección se suele producir por inhalación de material infectado, como polvo contaminado por fluidos o tejidos infectados. Entre los grupos de riesgo se cuentan los granjeros, veterinarios y trabajadores de mataderos.

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

- La **fiebre Q aguda** se caracteriza por inicio súbito con fiebre alta, cefalea intensa y síntomas gripales. También se observan dolor torácico y molestias digestivas. Las anomalías de la función hepática y la neumonía son complicaciones comunes de la fiebre Q aguda. **La mayoría de las infecciones agudas se resuelven espontáneamente.**
- La **fiebre Q crónica** a veces se presenta mucho después de la infección inicial, incluso años más tarde. La endocarditis por *C. burnetii* es **«de cultivo negativo»** y suele afectar a pacientes con válvulas cardíacas protésicas o, en cualquier caso, anómalas, o a pacientes inmunodeprimidos. Otras formas de fiebre Q crónica comprenden neumonía, fatiga crónica y hepatitis. **La fiebre Q crónica comporta morbilidad y mortalidad elevadas.**

Pruebas diagnósticas

- El diagnóstico se establece con **pruebas serológicas** destinadas a detectar una de las dos fases antigénicas. Los anticuerpos dirigidos contra los antígenos de fase II aparecen rápidamente y los niveles de anticuerpos elevados indican fiebre Q aguda. Los anticuerpos de fase I indican exposición continua a antígenos de *C. burnetii* y su nivel es más alto en la fiebre Q crónica. Los anticuerpos de ambas fases persisten durante largo tiempo tras la infección inicial.
- Los casos confirmados deben comunicarse de inmediato a las autoridades responsables de control sanitario y salud pública.

TRATAMIENTO

- El tratamiento de la fiebre Q aguda con **doxiciclina,** 100 mg p.o. cada 12 h durante 2 o 3 semanas, es el más eficaz si se inicia en los primeros días de la enfermedad. El ciprofloxacino y un macrólido, con o sin rifampicina, son posibles alternativas. El tratamiento debe reiniciarse cuando los síntomas recidivan.[28]
- La fiebre Q crónica requiere tratamiento prolongado con **doxiciclina y cloroquina,** 200 mg p.o. cada 8 h durante al menos 18 meses, hasta que las IgG de fase I se reduzcan por debajo de 1:200. Ello hace necesario, a veces, que transcurran 3 años de tratamiento o más.[29]

SARNA

PRINCIPIOS GENERALES

- La sarna es causada por el ácaro humano *Sarcoptes scabiei.*
- Los síntomas se deben a hipersensibilidad del huésped a los huevos y excreciones de las hembras grávidas, que forman surcos lineales en la piel.
- La transmisión de la sarna es debida a contacto estrecho de persona a persona. El ácaro no sobrevive > 24 h sin un huésped. Por consiguiente, la transmisión al compartir prendas de vestir o ropa de cama contaminada puede producirse, aunque no es habitual.
- Si bien la sarna es más frecuente en personas que viven en condiciones de hacinamiento y pobreza, no se limita a estas poblaciones. Los brotes se producen también en hogares, hospitales, residencias de ancianos y guarderías.

DIAGNÓSTICO

- La presentación clínica se caracteriza por **exantema pruriginoso intenso.** Es característico hallar lesiones papulosas excoriadas en pliegues interdigitales, muñecas y codos y a lo largo de los pliegues cutáneos. **Los surcos se perciben, sobre todo en los pliegues interdigitales.** Es característico que el prurito se intensifique durante la noche o después de una ducha o un baño calientes. En inmunodeprimidos se produce una forma grave llamada «sarna noruega».
- El diagnóstico requiere la identificación de los organismos o sus huevos y materia fecal. Para ello se sitúa una gota de aceite mineral sobre una lesión, se raspa con un bisturí y se examina la muestra al microscopio. Los surcos se pueden identificar aplicando tinta oscura con un rotulador o una pluma estilográfica. Tras limpiar la superficie con un paño embebido en alcohol, la tinta queda parcialmente retenida en los surcos.

TRATAMIENTO

- El **tratamiento** de elección para todos los pacientes de más de 2 meses es la **permetrina en crema al 5 %,** que se aplica desde el mentón hasta los dedos de los pies, lavándola a las 8 h. La aplicación se repite después de 1 o 2 semanas.[30]
- El lavado de la ropa de cama y de las prendas que puedan estar infectadas previene la reinfección.
- Una sola dosis de **ivermectina** de 200 µg/kg p.o. también es eficaz y ayuda en las infestaciones resistentes o que afectan a pacientes inmunodeprimidos con manifestaciones graves. Puede repetirse una segunda dosis a los 10 días.[30]

PEDICULOSIS

PRINCIPIOS GENERALES

- Pediculosis es el término que se aplica a la infestación por piojos de los géneros *Pediculus* o *Phthirus.* En dichos géneros hay tres especies de particular importancia: *Pediculus humanus corporis* (piojo corporal), *Pediculus humanus capitis* (piojo de la cabeza) y *Phthirus pubis* (piojo del pubis).
- Los piojos son insectos sin alas con tres pares de patas, cada una de las cuales termina en una uña curvada. Los piojos se fijan a las ropas o el pelo de sus huéspedes, de los que obtienen sangre para nutrirse. La mordedura es indolora y los síntomas son debidos a hipersensibilidad a la saliva de los insectos. La sensibilización y el desarrollo de los síntomas se produce aproximadamente 1 mes después de la infestación inicial.
- La transmisión de los piojos se produce por contacto estrecho de persona a persona; determinadas poblaciones presentan mayor tendencia a ser afectadas por estos organismos (p. ej., piojos corporales en personas con malas condiciones higiénicas, piojos de la cabeza en niños en edad escolar o piojos del pubis en personas sexualmente activas).

DIAGNÓSTICO

- La presentación clínica depende de la ubicación de la infestación. En la cabeza se caracteriza por prurito localizado y lesiones con costra. Los piojos corporales y púbicos producen, por su parte, áreas aisladas de exantema maculopapuloso, eritematoso o azulado.
- El diagnóstico de pediculosis se establece por detección de los huevos o «liendres» en las localizaciones de las lesiones. El uso de una lupa ayuda a distinguir las liendres de otras partículas similares, como las de caspa, laca seca o cilindros grasos procedentes de folículos pilosos.

TRATAMIENTO

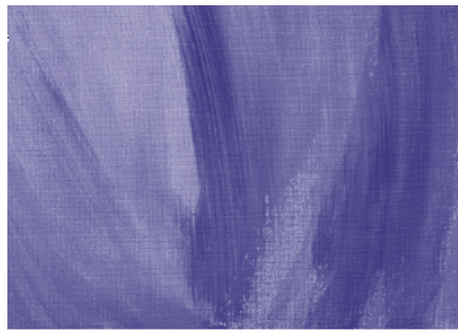
- El tratamiento de elección de la pediculosis es la **permetrina en crema al 1 %** aplicada sobre las áreas afectadas. Otras alternativas son el malatión al 0,5 % y el lindano al 1 %, si bien se trata de sustancias menos eficaces y más tóxicas.[30]
- La **ivermectina** oral también se emplea para casos graves o resistentes, como en la sarna (v. anteriormente).[30]
- Los peines y cepillos han de esterilizarse con agua caliente (a 65 °C) durante 5-15 min. Las prendas de vestir y la ropa de cama se esterilizan igualmente con lavado y secado en caliente (a 54 °C), durante 30-45 min.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goldstein EJC. Bite wounds and infection. *Clin Infect Dis.* 1992;14:633-638.

2. Abrahamian FM, Goldstein EJ. Microbiology of animal bite wound infections. *Clin Microbiol Rev.* 2011;24:231-246.
3. Noah DL, Drenzek CL, Smith JS, et al. Epidemiology of human rabies in the United States, 1980 to 1996. *Ann Intern Med.* 1998;128:922-930.
4. Manning SE, Rupprecht CE, Fishbein D, et al. Human rabies prevention—United States, 2008: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep.* 2008;57(RR-3):1-28.
5. Rupprecht CE, Briggs D, Brown CM, et al. Use of a reduced (4-dose) vaccine schedule for postexposure prophylaxis to prevent human rabies: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep.* 2010;59(rRR-2):1-9.
6. Willoughby RE, Tieves KS, Hoffman GM, et al. Survival after treatment of rabies with induction of coma. *N Engl J Med.* 2005;352:2508-2514.
7. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2006;43:1089-1134.
8. Nadelman RB, Nowakowski J, Fish D, et al. Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an *Ixodes scapularis* tick bite. *N Engl J Med.* 2001;345:79-84.
9. Steere AC, Sikand VK. The presenting manifestations of Lyme disease and outcomes of treatment. *N Engl J Med.* 2003;348:2472-2474.
10. Halperin JJ. Nervous system Lyme disease. *Infect Dis Clin North Am.* 2008;22:261-274.
11. Fish AE, Pride YB, Pinto DS. Lyme carditis. *Infect Dis Clin North Am.* 2008;22:275-288.
12. Steere AC, Schoen RT, Taylor E. The clinical evolution of Lyme arthritis. *Ann Intern Med.* 1987;107:725-731.
13. Dalton MJ, Clarke MJ, Holman RC, et al. National surveillance for Rocky Mountain spotted fever, 1981-1992: epidemiologic summary and evaluation of risk factors for fatal outcome. *Am J Trop Med Hyg.* 1995;52:405-413.
14. Helmick CG, Bernard KW, D'Angelo LJ. Rocky Mountain spotted fever: clinical, laboratory, and epidemiological features of 262 cases. *J Infect Dis.* 1984;150:480-488.
15. Sexton DJ, Corey GR. Rocky Mountain "spotless" and "almost spotless" fever: a wolf in sheep's clothing. *Clin Infect Dis.* 1992;15:439-448.
16. Chapman AS, Bakken JS, Folk SM, et al. Diagnosis and management of tickborne rick-ettsial diseases: Rocky Mountain spotted fever, ehrlichiosis, and anaplasmosis—United States: a practical guide for physicians and other health-care and public health professio nals. *MMWR Recomm Rep.* 2006;55(RR-4):1-27.
17. Thomas RJ, Dumler JS, Carlyon JA. Current management of human granulocytic anaplasmosis, human monocytic ehrlichiosis and *Ehrlichia ewingii* ehrlichiosis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2009;7:709-722.
18. Rolain JM, Brouqui P, Koehler JE, et al. Recommendations for treatment of human infections caused by *Bartonella* species. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:1921-1933.
19. Franco MP, Mulder M, Gilman RH, Smits HL. Human brucellosis. *Lancet Infect Dis.* 2007;7:775-786.
20. Skalsky K, Yahav D, Bishara J, et al. Treatment of human brucellosis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2008;336:701-704.
21. Nigrovic LE, Wingerter SL. Tularemia. *Infect Dis Clin North Am.* 2008;22:489-504.
22. Katz AR, Ansdell VE, Effler PV, et al. Assessment of the clinical presentation and treatment of 353 cases of laboratory-confirmed leptospirosis in Hawaii, 1974-1998. *Clin Infect Dis.* 2001;33:1834-1841.
23. McClain JB, Ballou WR, Harrison SM, Steinweg DL. Doxycycline therapy for leptospirosis. *Ann Intern Med.* 1984;100:696-698.
24. Suputtamongkol Y, Niwattayakul K, Suttinont C, et al. An open, randomized, controlled trial of penicillin, doxycycline, and cefotaxime for patients with severe leptospirosis. *Clin Infect Dis.* 2004;39:1417-1424.
25. Sehgal SC, Sugunan AP, Murhekar MV, et al. Randomized controlled trial of doxycycline prophylaxis against leptospirosis in an endemic area. *Int J Antimicrob Agents.* 2000;13: 249-255.
26. Inglesby TV, Dennis DT, Henderson DA, et al. Plague as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA.* 2000;283:2281-2290.
27. Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG, et al. Anthrax as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA.* 1999;281:1735-1745.
28. Gikas A, Kokkini S, Tsioutis C. Q fever: clinical manifestations and treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010;8:529-539.

29. Karakousis PC, Trucksis M, Dumler JS. Chronic Q fever in the United States. *J Clin Microbiol.* 2006;44:2283-2287.
30. Diaz JH. The epidemiology, diagnosis, management, and prevention of ectoparasitic diseases in travelers. *J Travel Med.* 2006;13:100-111.



Infecciones protozoarias

17

Luis A. Marcos y F. Matthew Kuhlmann

- Los protozoos son organismos unicelulares que infectan a miles de millones de personas en todo el mundo. La mayor parte de los casos de tales infecciones se producen en los países en vías de desarrollo, aunque los viajes y los movimientos migratorios hacen que se registren casos prácticamente en cualquier lugar del mundo.
- La tabla 17-1 ofrece una breve descripción de las infecciones protozoarias más relevantes.

TABLA 17-1 RESUMEN DE LAS INFECCIONES POR PROTOZOOS

Protozoo (enfermedad)	Manifestaciones clínicas	Diagnóstico	Tratamiento
	Protozoos transmitidos por vectores		
Especies de *Plasmodium* (malaria)	Fiebre, postración, anemia	Frotis sanguíneo, prueba de antígeno rápido	Véase texto
Toxoplasma gondii (toxoplasmosis)	Fiebre, linfadenopatía, manifestaciones graves en pacientes inmunocomprometidos o gestantes	Detección directa del parásito, pruebas serológicas o PCR	Véase texto
Especies de *Babesia* (babesiosis)	Fiebre, anemia, malestar	Detección directa del parásito en frotis sanguíneo	Véase texto
Especies de *Leishmania* (leishmaniosis cutánea o mucocutánea)	Úlcera con borde elevado	Detección directa del parásito en biopsia cutánea	Véase texto
Especies de *Leishmania* (leishmaniosis visceral)	Fiebre, hepatoesplenomegalia	Detección directa del parásito o pruebas serológicas	Véase texto
Trypanosoma cruzi (enfermedad de Chagas)	Celulitis aguda seguida de cardiomegalia, megacolon o megaesófago años después	Detección directa de parásitos en las fases agudas, pruebas serológicas en fases crónicas	Véase texto
Trypanosoma brucei rhodesiense (enfermedad del sueño africana oriental)	Fiebre de inicio agudo, linfadenopatía y alteraciones del estado mental	Detección directa de parásitos en sangre o LCR	Suramina para enfermedad aguda Melarsoprol para enfermedad del SNC
Trypanosoma brucei gambiense (enfermedad del sueño africana occidental)	Fiebre, linfadenopatía y prurito en la fase aguda Alteraciones del estado mental progresivas durante meses o años (fase crónica)	Detección directa de parásitos en sangre o LCR	Pentamidina para enfermedad aguda Eflornitina o melarsoprol para

			enfermedad del SNC
	Amebas de vida libre		
Especies de *Acanthamoeba*	Encefalitis amebiana granulomatosa, queratitis	Biopsia y/o cultivo	Propamidina y desbridamiento quirúrgico (queratitis)
Balamuthia mandrillaris	Meningoencefalitis	Biopsia o necropsia	Amfotericina
Naegleria fowleri	Meningoencefalitis	Análisis de LCR para detectar trofozoítos	Amfotericina y rifampicina o azoles
	Protozoos intestinales		
Especies de *Entamoeba* (amebiasis)	Diarrea sanguinolenta, dolor abdominal, absceso hepático	Examen microscópico de heces Detección de anticuerpos por EIA	Véase texto
Endolimax nana	No patógeno	Microscopia de heces	Ninguno
Iodamoeba bütschlii	Protozoo no patógeno del cerdo	Microscopia de heces	Ninguno
Blastocystis hominis	Patógeno de acción controvertida Puede causar distensión abdominal, diarrea y dolor abdominal	Examen microscópico de heces	Objeto de controversia, metronidazol o TMP-SMX
Giardia lamblia (sinónimo de *Giardia intestinalis*) (giardiasis)	Distensión abdominal, diarrea, dolor abdominal, malabsorción, náuseas	Examen microscópico de heces Inmunoanálisis fecales	Véase texto

Dientamoeba fragilis	Diarrea, dolor abdominal	Microscopia de heces	Yodoquinol
Especies de *Cryptosporidium* (criptosporidiosis)	Diarrea líquida y dolor abdominal, en especial en inmunodeprimidos (p. ej., por sida)	Examen microscópico de heces con tinción acidorresistente, menor; DFA; enzimoinmunoanálisis para detectar antígenos en heces	De resolución espontánea; nitazoxanida en casos de sida
Cyclospora cayetanensis	Diarrea crónica, dolor y distensión abdominal	Microscopia de heces con tinción acidorresistente, mayor	TMP-SMX
Isospora belli	Diarrea líquida y dolor abdominal (potencialmente mortal en casos de sida)	Microscopia de heces con tinción acidorresistente, ovoide	TMP-SMX
Enterocytozoon bieneusi	Diarrea líquida y dolor abdominal crónicos, en especial en infección por el VIH	Examen microscópico de heces, microscopia electrónica de biopsia de intestino delgado	Albendazol
Especies de *Encephalitozoon*	Causa infrecuente de diarrea persistente	Microscopia de heces	Albendazol

DFA, anticuerpos fluorescentes directos; EIA, enzimoinmunoanálisis; LCR, líquido cefalorraquídeo; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; SNC, sistema nervioso central; TMP-SMX, trimetoprima-sulfametoxazol.

MALARIA

PRINCIPIOS GENERALES

Epidemiología

- Se estima que, en 2010, se produjeron en el mundo entre 150 y 275 millones de infecciones de malaria en el mundo, que dieron lugar a entre 537 000 y 907 000 muertes.[1] La mayor parte de dichas muertes se registraron en niños del África subsahariana.
- Cada especie responsable de la enfermedad se encuentra en áreas geográficas diferentes, y cada una de ellas presenta características clínicas y tratamiento específicos.

- Un detallado mapa de las regiones en las que se asienta principalmente la malaria puede consultarse en la página *web* de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de Estados Unidos (www.cdc.gov/travel; último acceso: 15 de mayo de 2012) o en su referencia para viajes *Yellow Book*.

Etiología

- Las especies de protozoos que pueden causar malaria en humanos son cinco:
  - *Plasmodium falciparum:* de distribución mundial y elevada mortalidad.
  - *Plasmodium vivax:* más frecuente en Asia, en especial en el subcontinente indio, Centroamérica, Sudamérica y Oceanía.
  - *Plasmodium ovale:* presente sobre todo en África occidental.
  - *Plasmodium malariae:* causante poco común de la enfermedad, presente sobre todo en África.
  - *Plasmodium knowlesi:* causante de la malaria propia de los simios, que en ocasiones produce infecciones humanas en el sudeste asiático.

Fisiopatología

- La transmisión se produce por picadura de las hembras del mosquito *Anopheles.* Otros medios de transmisión menos habituales son transfusión sanguínea, trasplante, uso compartido de agujas o transmisión congénita.
- Ciclos vitales
  - Las fases sexuales (esporogonia) se producen en el mosquito.
  - Las fases asexuales (esquizogonia) se desarrollan en el huésped mamífero, según se describe brevemente a continuación:
    - Los esporozoítos son inyectados por el moquito e infectan los hepatocitos. Después de entre 1 y 3 semanas, los hepatocitos se lisan, liberando al torrente circulatorio merozoítos que invaden los eritrocitos. En las infecciones por *P. ovale* y *P. vivax* se producen fases hepáticas latentes (hipnozoítos).
    - Las formas anulares intraeritrocíticas se replican, liberando merozoítos adicionales y produciendo lisis de los eritrocitos.
    - Los merozoítos infectan nuevos eritrocitos o son captados por picadura de los mosquitos, completándose en este caso el ciclo vital.
- Consecuencias para el huésped
  - La lisis de los eritrocitos da lugar a numerosos síntomas.
    - Las citocinas, inducidas por los glucolípidos liberados, generan múltiples síntomas, entre ellos fiebre.
    - La lisis de los eritrocitos es cíclica, lo que da lugar a las descripciones clásicas de fiebre cotidiana (diaria, como en el caso de la infección por *P. falciparum*) o a fiebre terciana (cada 2 días, como en la infección por *P. vivax* y *P. ovale*).

- La lisis de eritrocitos y la disminución de la producción de los mismos da lugar a una anemia pronunciada.
- El secuestro microvascular induce insuficiencia renal, hipoxia de los tejidos y afectación del sistema nervioso central (SNC).
- La gravedad de los síntomas depende en parte del tipo de eritrocitos infectado.
  - *P. falciparum:* infecta a todos los eritrocitos y produce infección grave.
  - *P. vivax:* infecta solo a reticulocitos y la infección es de menor gravedad.
  - *P. malariae:* infecta a eritrocitos maduros y causa infección crónica leve.

Factores de riesgo

- Los pacientes indígenas expuestos a riesgo de malaria grave incluyen a las embarazadas y los niños no inmunes; la drepanocitosis (anemia de células falciformes) o la talasemia pueden ser factores protectores.
- Los viajeros expuestos a riesgo de contraer malaria grave son las embarazadas, los mayores de 50 años o las personas indígenas que regresan a su país.

Prevención

- La prevención de la malaria depende de los tipos de exposición y del riesgo de contraer la enfermedad.
- Para pacientes que residen en áreas endémicas:
  - El uso de mosquiteras impregnadas de insecticida previene la malaria u otras enfermedades transmitidas por vectores.
  - El tratamiento intermitente en el embarazo reduce el riesgo de enfermedad placentaria.
- Para personas que viajan a regiones endémicas:
  - Está indicada la quimioprofilaxis ajustada al riesgo.
  - Debe aconsejarse el uso de prendas de vestir que proporcionen protección.
  - Uso de mosquiteras cuando el alojamiento implique posible riesgo.
  - Uso de repelentes de insectos; se dispone de diversos tipos, cuyo análisis trasciende el ámbito de este texto.

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

Anamnesis

- La malaria se presenta con síntomas inespecíficos, como fiebre y postración.

- Cualquier paciente que regrese de un viaje a una zona endémica o que haya residido en ella debe ser sometido a pruebas de detección de la malaria.
- El tipo de profilaxis y el seguimiento del régimen profiláctico contribuyen a determinar el riesgo de malaria.
- La enfermedad se suele presentar 1 o 2 semanas tras la exposición, aunque pueden registrarse períodos más largos de incubación o de reaparición de los síntomas (*P. vivax* o *P. ovale*).
- Entre los factores indicativos de malaria grave se cuentan las alteraciones del estado mental, los cambios en el color de la orina o las palpitaciones.

Exploración física

- Síntomas tales como palidez, ictericia, taquicardia, soplos sistólicos o disnea son posibles indicadores de anemia hemolítica.
- Entre los signos de malaria grave se cuentan la orina oscura, los estertores pulmonares, la desorientación, la alteración del estado mental, las deficiencias neurológicas focales o el papiledema.

Criterios diagnósticos

La malaria grave o complicada se asocia a cualquiera de los siguientes criterios:

- Malaria cerebral con coma, encefalopatía, convulsiones, deficiencias neurológicas focales o estado de consciencia alterado.
- Insuficiencia renal aguda con necrosis tubular aguda o hemoglobinuria macroscópica (fiebre de las aguas negras).
- Edema pulmonar agudo con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), que en ocasiones se presenta de 2 a 3 días después del comienzo del tratamiento.
- Hipoglucemia.
- Anemia grave (hemoglobina < 5 g/dl).
- Hemorragia espontánea, trombocitopenia (< 100 000/mm^3).
- Acidosis metabólica.
- Shock.
- Hiperparasitemia (> 5 %).

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial es bastante extenso; otras enfermedades habituales son dengue, leptospirosis, sepsis menigocócica o fiebre tifoidea.

Pruebas diagnósticas

- Han de obtenerse hemogramas completos y pruebas metabólicas completas.

- **El método de referencia es la consecución de frotis gruesos y finos.** Deben obtenerse múltiples muestras, en especial durante la fiebre.
  - La presencia de **formas anulares o esquizontes intraeritrocíticos** confirma el diagnóstico y permite identificar las especies de *Plasmodium.*
- Existen pruebas de diagnóstico rápido que identifican los antígenos de los plasmodios en sangre (aprobadas por la FDA) y que, probablemente, reemplacen en breve a la microscopia.[1,2]
  - Una prueba de resultado positivo es altamente específica y permite identificar el *P. falciparum.*
  - Cuando la parasitemia es baja, se puede producir un falso negativo, por lo que en ocasiones hay que repetir la prueba.
- La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) identifica la malaria a nivel de especie, pero aún no se encuentra disponible.
- A veces es necesaria una punción lumbar para descartar la menigoencefalitis. El líquido cefalorraquídeo en la malaria cerebral es benigno, generalmente con proteínas elevadas.

TRATAMIENTO

- El tratamiento debe iniciarse lo antes posible.
- La consulta con el especialista en enfermedades infecciosas se ha de tomar en consideración en caso de malaria grave.

Fármacos

- Tratamiento de la malaria no complicada debida a *P. falciparum.*[2,3]
  - Para áreas sensibles a la cloroquina: 600 g de cloroquina base p.o. seguidos de 300 mg de base a las 6, 24 y 48 h.
  - Para áreas resistentes a la cloroquina (tratamiento oral):
    - Atovacuona-proguanil (250 mg de atovacuona, 100 mg de proguanil), cuatro comprimidos diarios durante 3 días.
    - Arteméter-lumefantrina (20 mg de arteméter, 120 mg de lumefantrina); para peso ≥ 35 kg, cuatro comprimidos las 0 y 8 h, seguidos de dos comprimidos dos veces al día durante 2 días.
    - Quinina (542 mg de base) tres veces al día de 3 a 7 días MÁS una de estas opciones:
      - Tetraciclina en dosis de 250 mg cuatro veces al día durante 7 días.
      - Doxiciclina en dosis de 100 mg dos veces al día durante 7 días.
      - Clindamicina en dosis de 20 (mg de base/kg)/día fraccionadas en 3 dosis diarias × 7 días, sulfadoxina-pirimetamina (25/1,25 mg de base/kg) en una dosis.

        - Los efectos secundarios de la quinina son acúfenos, pérdida de audición, confusión, otros efectos relacionados con el SNC, trombocitopenia, hipotensión y cardiotoxicidad.
    - Como fármaco de tercera línea puede emplearse mefloquina en combinación con artesunato o doxiciclina.
- Malaria debida a *P. vivax* o *P. ovale:* cloroquina o atovacuona-proguanil MÁS primaquina en dosis de 30 mg de base diarios durante 14 días en pacientes con glucosa-6-fosfato deshidrogenasa normal (se ha de determinar antes del tratamiento).
- Malaria complicada:
    - Gluconato de quinidina en dosis de 6,25 mg de base/kg como dosis de carga i.v. durante 1 o 2 h, continuando con 0,0125 (mg de base/kg)/min en infusión continua durante al menos 24 h, más doxiciclina, tetraciclina o clindamicina, como se indicó anteriormente.
    - Artesunato en dosis de 2,4 mg/kg las 0, 12 y 24 h, seguido de tratamiento diario.
- Profilaxis para viajeros: la quimioprofilaxis de la malaria depende de la presencia de resistencia a la cloroquina (se puede acceder a más información en la página web de los CDC). En general, los fármacos empleados como profilácticos son los siguientes:
    - Atovacuona-proguanil, que se empieza a tomar 1 o 2 días antes del viaje y hasta 7 días después del regreso. Son poco frecuentes los efectos secundarios, entre los que cabe citar las molestias digestivas leves. Este régimen está contraindicado en mujeres embarazadas o en fase de lactancia de un niño de menos de 5 kg de peso.
    - Cloroquina, 300 mg una vez a la semana, comenzando 1 semana antes del viaje y continuando hasta 4 semanas después del regreso. Se utiliza en la gestación, pero solo en la malaria sensible a la cloroquina.
    - Doxiciclina, 100 mg p.o. al día, comenzando 1 día antes del viaje comenzando y continuando hasta 4 semanas después del regreso La fotosensibilidad puede limitar el uso de este régimen. No puede aplicarse a embarazadas ni a niños menores de 8 años.
    - Mefloquina, 250 mg p.o. A la semana, comenzando 2 semanas antes del viaje y continuando hasta 4 semanas después del regreso. Esta pauta ha de aplicarse con precaución en personas con trastornos psiquiátricos y convulsivos.

CONSULTAS

El servicio de información sobre malaria de los CDC está disponible en el teléfono (770) 488-7788 y la dirección web http://www.cdc.gov/MALARIA/ (último acceso: 16 de mayo de 2012).

BABESIOSIS

PRINCIPIOS GENERALES

Epidemiología

- La babesiosis es una infección zoonótica transmitida por garrapatas producida por especies de *Babesia,* que infectan los eritrocitos.
- La babesiosis se registra tanto en Europa como en Norteamérica, si bien las infecciones europeas tienden a ser más graves.
- Infecciones norteamericanas:
  - Causadas por *Babesia microti,* a menudo son asintomáticas.
  - Comparten como vector las garrapatas del género *Ixodes* con *Borrelia burgdorferi,* lo que hace que las coinfecciones sean comunes.

Fisiopatología

- La transmisión tiene lugar como consecuencia de la mordedura de la garrapata del género *Ixodes* o, más raramente, por transfusión sanguínea o transmisión congénita.
- La masiva lisis de eritrocitos provoca una anemia hemolítica que da lugar a hiperbilirrubinemia, hemoglobinuria y necrosis tubular aguda.
- En ocasiones también se observan trombocitopenia, edema pulmonar y SDRA.
- Los casos graves afectan sobre todo a pacientes ancianos, inmunodeprimidos o asplénicos.
- El único medio de prevención eficaz es la evitación del contacto con garrapatas, utilizando repelentes de insectos y cubriendo las áreas expuestas de la piel.

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

Anamnesis

- Entre 1 y 3 semanas después de la exposición se registran fiebre, escalofríos, sudores, cefalea, dolores corporales, pérdida de apetito, náuseas o fatiga.
- Los antecedentes de mordedura de garrapata en una región endémica pueden servir de ayuda, aunque no necesariamente.
- Los antecedentes de esplenectomía o inmunodeficiencia son indicativos de potencial infección grave.

Exploración física

- Entre los posibles hallazgos se cuentan la fiebre, la hepatomegalia, la esplenomegalia y los signos de anemia.

- En casos graves se presentan a veces dificultad respiratoria aguda o insuficiencia cardíaca congestiva.

Diagnóstico diferencial

- Se han de considerar la malaria, la leptospirosis y la hepatitis vírica, además de otras enfermedades transmitidas por garrapatas.
- Los organismos intraeritrocíticos de *Babesia* se confunden a menudo con *P. falciparum.*

Pruebas diagnósticas

- El hemograma completo puede poner de manifiesto anemia, de leve a grave, trombocitopenia, linfocitos atípicos, leucopenia o leucocitosis.
- La haptoglobina y el recuento de reticulocitos están a veces disminuidos.
- Pueden registrarse transaminitis e hiperbilirrubinemia indirecta.
- También se observan en ocasiones hemoglobinuria o proteinuria.
- El método de referencia para determinar el diagnóstico es la **identificación de parásitos intraeritrocíticos en el frotis sanguíneo.**
  - La parasitemia porcentual puede ser de hasta el 80 % en pacientes esplenectomizados, si bien este dato no se correlaciona a veces con la gravedad de la enfermedad.
  - Es característica la identificación de formas en «cruz de Malta», que, sin embargo, no siempre se observan al microscopio.
  - Puede establecerse un serodiagnóstico mediante la prueba de tinción indirecta con anticuerpos fluorescentes (IFAT); los títulos superiores a 1:64 suelen ser diagnósticos.

TRATAMIENTO

- Las infecciones por *B. microti* tienden a ser subclínicas y el tratamiento puede no estar indicado.
- En casos con síntomas prolongados, se pueden administrar **atovacuona** (750 mg p.o. dos veces al día durante 7-10 días) **MÁS azitromicina** (500 mg p.o. el día 1 seguidos de 250 mg diarios durante 6 días) O **quinina** (650 mg p.o. tres veces al día durante 7 días) **MÁS clindamicina** (600 mg p.o. tres veces al día durante 7 días).[4]
- En casos graves puede estar indicada la transfusión de intercambio.

TOXOPLASMOSIS

PRINCIPIOS GENERALES

- *Toxoplasma gondii* es el causante de la toxoplasmosis.
- En general, se trata de una enfermedad de resolución espontánea que, sin embargo, se reactiva o se disemina en pacientes VIH-positivos o en receptores de trasplantes de órganos.
- La infección primaria en madres no inmunes causa una patología congénita grave en el feto.

Epidemiología

- La toxoplasmosis presenta distribución mundial, con especial incidencia en zonas en las que se suelen consumir carnes crudas o poco cocinadas.
- En Estados Unidos, aproximadamente el 1 % de los gatos domésticos propagan quistes de *Toxoplasma,* en tanto que el 11-31 % de las personas son seropositivas.

Fisiopatología

- La transmisión se produce por ingestión de quistes en carne poco cocinada, por ingestión de alimentos contaminados por esporoquistes, de forma congénita o por trasplante.
- Ciclo vital:
  - Los esporoquistes se diseminan por heces de gato.
  - Los taquizoítos son parásitos que se replican activamente y forman quistes en los tejidos del huésped; por su parte, los organismos que se encuentran en fase latente se designan como bradizoítos.

Prevención

- Cocción de los alimentos a temperaturas adecuadas.
- Lavado de frutas y verduras antes de comerlas.
- Congelación de la carne varios días antes de cocinarla.
- No alimentar a los gatos con carne cruda o poco cocinada.
- Uso de guantes durante los trabajos de jardinería o durante el contacto con tierra.
- Las embarazadas deben evitar cambiar las cajas de arena de los gatos y la convivencia con cachorros de gato.

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

- La infección primaria en pacientes inmunocompetentes suele ser asintomática. Algunos pacientes experimentan fiebre, fatiga o linfadenopatía. Los síntomas de esta infección

primaria son similares a los de la mononucleosis.[5]

- La reactivación en pacientes con sida se presenta con fiebre, cefalea, deterioro del estado mental y deficiencias neurológicas focales en pacientes con CD4 < 100 células/ml. A medida que la enfermedad progresa, pueden verse afectados otros sistemas orgánicos.
- La toxoplasmosis ocular se presenta con visión borrosa repentina.
- El riesgo de infección congénita aumenta con la edad gestacional, aunque, dado que la infección es asintomática, la mayoría de los casos pasan desapercibidos hasta el momento del parto. En < 10 % de las infecciones maternas se registran manifestaciones graves como hidrocefalia, retraso mental e incluso muerte del neonato. Los lactantes infectados pueden desarrollar enfermedad ocular en fases posteriores de la vida.

Diagnóstico diferencial

En ocasiones, la reactivación en el SNC se confunde con absceso cerebral, metástasis, linfoma y tuberculosis.

Pruebas diagnósticas

- Para la infección aguda
  - La detección de anticuerpos de IgM o el aislamiento de *T. gondii* a partir de fluidos corporales son indicativos de infección aguda.
  - En tejidos de personas con infección crónica puede haber quistes.
- La reactivación en la infección por el VIH se diagnostica en función de los siguientes factores:
  - Un síndrome clínico compatible con lesiones que concuerden con las referencias radio-gráficas y la respuesta al tratamiento empírico.
  - Detección del parásito mediante biopsia o PCR en líquido cefalorraquídeo.
- El riesgo de infección congénita se determina mediante prueba de IgM materna positiva o PCR de líquido amniótico positiva.

TRATAMIENTO

- El tratamiento estándar consiste en **pirimetamina, sulfadiazina y suplementos de ácido fólico** para evitar los efectos secundarios sobre la médula ósea. En huéspedes inmunocompetentes, el tratamiento de la infección aguda no altera los resultados.
- Las embarazadas deben ser tratadas con espiramicina (3 g/día) durante la gestación. Si se detecta infección fetal, está indicado el tratamiento adicional con sulfadiazina y pirimetamina.
- En pacientes con sida, el tratamiento es semejante al estándar para pacientes inmunocompetentes, si bien ha de mantenerse hasta que aumente el recuento de

linfocitos CD4.
- La enfermedad ocular requiere consulta con un oftalmólogo.

LEISHMANIOSIS

PRINCIPIOS GENERALES

- Los tres tipos principales de enfermedad son los siguientes:
  - Leishmaniosis cutánea (la forma más común), que produce lesiones cutáneas ulcerosas.
  - Leishmaniosis visceral, que causa enfermedad grave en el sistema reticuloendotelial.
  - Leishmaniosis mucocutánea, en la que se desarrollan lesiones ulcerosas graves de las mucosas.
- Vivir en una región endémica o viajar son los factores de riesgo esenciales.
- Las prendas de vestir protectoras y el uso de repelentes de insectos son los únicos medios de prevención.

Epidemiología

- Leishmaniosis cutánea
  - Se registra en Oriente Medio, África, América Central y América del Sur; es producida por diversas especies de *Leishmania.*
  - Recientemente se han comunicado brotes epidémicos en Afganistán causados por el protozoo *Leishmania major.*[6]
  - La enfermedad se desarrolla en personas que viajan a regiones endémicas y en personal militar desplazado a ellas.
- Leishmaniosis visceral
  - A menudo causada por *Leishmania donovani* o *Leishmania infantum/tropica.*
  - **Una enfermedad sintomática no tratada es con frecuencia mortal y es una importante causa de muerte, en especial en niños.**
  - Se localiza en la India, Bangladesh, Sudán, Brasil y en países de la costa mediterránea.
- Leishmaniosis mucocutánea: se localiza principalmente en Sudamérica; suele ser producida por *L. brasiliensis.*
- Varios mamíferos (p. ej., perros o roedores) son reservorios animales de la mayor parte de especies de *Leishmania.*

Fisiopatología

- La transmisión tiene lugar principalmente por picaduras de **flebótomos hembra** y, de forma más ocasional, por transfusión sanguínea o al compartir jeringuillas.
- Ciclo vital: los flebótomos inyectan promastigotos metacíclicos infecciosos que se diferencian formando amastigotos intracelulares, que residen en los macrófagos del huésped.
- Consecuencias para el huésped
  - Se produce una respuesta inmunitaria central al desarrollo de la patología en el huésped mamífero.
    - Las respuestas Th2 suelen dar lugar a enfermedad sintomática o a lesiones que no cicatrizan.
    - Las respuestas Th1 determinan una curación espontánea.
  - La resolución de la enfermedad induce inmunidad permanente, aunque es posible que se registre una reactivación en un contexto de inmunodepresión.
  - Las infecciones bacterianas secundarias son una causa frecuente de muerte en la leishmaniosis visceral.

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

Anamnesis

- Enfermedad cutánea: el paciente percibe una pápula, que aparece semanas o meses después de la picadura y que, en última instancia, se ulcera.
- Enfermedad mucocutánea
  - Los pacientes presentan una lesión cutánea que sana espontáneamente.
  - Las lesiones mucosas se desarrollan de semanas a años después de la exposición.
- Enfermedad visceral
  - Los pacientes presentan fiebre, pérdida de peso, hepatoesplenomegalia masiva y pancitopenia.
  - En ocasiones se registra hiperpigmentación de la piel, lo que da lugar a la designación de la dolencia con el término *kala-azar* o «fiebre negra».

Exploración física

- Enfermedad cutánea
  - En las extremidades expuestas o en la cara, aparecen úlceras poco profundas indoloras con borde elevado.
  - La evaluación de las mucosas es importante en pacientes procedentes de Centroamérica y Sudamérica.
  - También se producen lesiones satélite y linfadenopatía.

- Enfermedad visceral: la hepatoesplenomegalia es un rasgo distintivo de la enfermedad.

Diagnóstico diferencial

- Enfermedad cutánea: pueden considerarse diversos trastornos de origen fúngico, bacteriano o maligno.
- Enfermedad visceral: los posibles diagnósticos diferenciales son fiebre tifoidea, tuberculosis miliar, brucelosis, malaria y esquistosomiasis.

Pruebas diagnósticas

- La enfermedad visceral se asocia en ocasiones a hipergammaglobulinemia, leucopenia, anemia, trombocitopenia o hipoalbuminemia.
- El patrón de referencia para establecer el diagnóstico es el **cultivo de parásitos** a partir de muestras tomadas de las úlceras (cutánea o mucocutánea) o de aspirados de médula ósea/bazo (enfermedad visceral).
- Las pruebas serológicas, las pruebas cutáneas de leishmanina, las pruebas de PCR o la detección de parásitos en las pruebas histopatológicas sirven como medios complementarios para confirmar el diagnóstico.
- Inmunodiagnóstico
  - Enfermedad cutánea: se pueden realizar pruebas de hipersensibilidad de tipo retardado utilizando la prueba cutánea de leishmanina. En ella, 15 mm de induración se consideran un resultado positivo.
  - Enfermedad visceral: se usan la detección de anticuerpos mediante enzimoinmunoanálisis de adsorción (ELISA), IFAT o tira reactiva de antígeno de la cinesina recombinante (rK39).[7]

TRATAMIENTO

- Enfermedad cutánea
  - Dado que la resolución espontánea de las úlceras cutáneas es frecuente, a menudo no es necesario tratamiento alguno.
  - En cambio, sí es preciso tratar las lesiones que afectan a la funcionalidad o a la estética (p. ej., las de la cara) para evitar una posible desfiguración.
- Enfermedad visceral y mucocutánea: el tratamiento está indicado en todos los pacientes sintomáticos.
- Opciones terapéuticas[8]
  - Antimoniales: los antimoniales pentavalentes han constituido la base del tratamiento durante muchos años. Sin embargo, en la actualidad su uso es limitado, debido a sus múltiples efectos segundarios y a la generalización de las resistencias. En Estados

Unidos, el **estibogluconato sódico,** considerado el tratamiento de primera línea, es proporcionado por los CDC.
  - Miltefosina: se ha convertido en el fármaco de primera línea para combatir la leishmaniosis visceral en la India, y se ha empleado también contra la leishmaniosis sudamericana.
  - Amfotericina B: la reciente constatación de la eficacia de la amfotericina B liposómica en monodosis parece indicar que en breve puede convertirse en el tratamiento estándar.
- En pacientes infectados por el VIH o en otros casos de inmunodepresión se registran fracasos del tratamiento.
- La leishmaniosis mucocutánea es difícil de tratar y, en ella, son frecuentes las recidivas.

TRIPANOSOMIASIS AMERICANA

PRINCIPIOS GENERALES

- La tripanosomiasis americana (o enfermedad de Chagas) es una infección protozoaria producida por *Trypanosoma cruzi.*
- En la enfermedad se diferencian dos fases principales:
  - Enfermedad aguda, en la que predominan las manifestaciones cutáneas y en la que la mortalidad es mínima.
  - Enfermedad crónica, en la que se desarrollan síntomas de insuficiencia orgánica terminal, con tasas de mortalidad elevadas.

Epidemiología

- La enfermedad de Chagas afecta a 10-12 millones de personas en Centroamérica y Sudamérica.
- Las poblaciones inmigrantes suelen ser las más infectadas por *T. cruzi.*
- En Estados Unidos, la seroprevalencia en la donación de sangre varía según la región del país, registrándose las tasas más elevadas en California (1:8 300) y Florida (1:3 800). Los valores se obtuvieron a partir de 14 millones de donaciones de sangre de los años 2007 y 2008. La seroprevalencia global fue de 1:27 500.[9]

Fisiopatología

- Transmisión
  - Los principales vectores de la enfermedad son insectos redúvidos, también llamados **vinchucas, chichorros** o **chinches asesinas (género *Triatoma*).**

- Otras posibles fuentes de transmisión son las donaciones de sangre, los trasplantes y la transmisión congénita.
- Una fuente de transmisión cada vez más reconocida es la que tiene lugar por vía oral, por alimentos contaminados con heces de insectos triatominos.
- Diversos mamíferos, entre ellos perros y roedores, sirven como reservorios animales de la infección.

- Ciclo vital
  - Los triatominos depositan tripomastigotos infecciosos en las heces en proximidad de una fuente de sangre ingerida.
  - El rascado u otras acciones ayudan a los tripomastigotos a penetrar en el huésped a través del sitio de punción.
  - Los tripomastigotos se diferencian en amastigotos intracelulares en diversos tejidos del huésped, principalmente en los miocitos cardíacos y en las células musculares lisas del aparato digestivo.
- Consecuencias para el huésped
  - La infección aguda se produce días o semanas después de la exposición. La inflamación local, similar a la celulitis, es sucedida por malestar, fiebre y anorexia.
  - La infección crónica aparece años después, tras la fase latente.
  - **La respuesta inmunitaria a tejidos infectados de forma crónica da lugar, probable-mente, a enfermedades de órganos diana** tales como cardiomegalia, megaesófago y megacolon. Ello sucede en el 20-30 % de los pacientes infectados.

Prevención

- Las campañas destinadas a fomentar el uso de insecticidas y dependencias exteriores han resultado altamente eficaces.
- Las mosquiteras protegen contra la picadura de los insectos, que en su mayoría se producen durante la noche.

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

Anamnesis

- Es necesario mantener un elevado grado de sospecha basándose en los factores de riesgo epidemiológicos.
- En regiones endémicas, la infección aguda afecta a la población infantil.
- En fases crónicas, los adultos pueden referir síntomas de insuficiencia cardíaca, palpitaciones, estreñimiento intenso, vómitos después de las comidas, disfagia u odinofagia.

Exploración física

- Fase aguda: inflamaciones cutáneas conocidas como chagomas se forman en el lugar de penetración inicial del parásito. **La inflamación facial, con edema periorbital y conjuntivitis, es una manifestación específica de la enfermedad de Chagas aguda,** también conocida como signo de Romaña. También pueden observarse linfadenopatía o hepatoesplenomegalia.
- Infección crónica: los hallazgos de la exploración física dependen de cuáles son los órganos específicos afectados.
  - La enfermedad cardíaca puede manifestarse con signos de insuficiencia cardíaca o arritmias.
  - La enfermedad digestiva con frecuencia da lugar a dolor a la palpación o distensión abdominales.
  - La reactivación de la enfermedad crónica se registra en pacientes inmunodeprimidos y se manifiesta en forma de meningoencefalitis con alteración del estado mental.

Diagnóstico diferencial

- Infección aguda: mononucleosis, VIH agudo, celulitis periorbital, reacción alérgica a las picaduras de triatominos.
- Infección crónica: miocardiopatía dilatada por otras causas, acalasia, aganglionosis congénita (enfermedad de Hirschsprung), hipotiroidismo o esofagitis grave.

Pruebas diagnósticas

- Infección aguda: los parásitos pueden **visualizarse directamente en frotis sanguíneos gruesos.** La PCR en sangre se halla en fase de investigación.
- Infección crónica
  - Xenodiagnóstico: de 10 a 20 insectos triatominos estériles se alimentan de la sangre de los pacientes y, 3 semanas más tarde, son estudiados para analizar la presencia en ellos de *T. cruzi.* Se trata de un método altamente específico, pero de realización compleja.
  - Pruebas serológicas: para concretar el diagnóstico de enfermedad de Chagas son necesarias al menos dos pruebas serológicas diferentes realizadas en un contexto clínico apropiado.
  - La PCR en tejidos infectados se halla en fase experimental.
  - La visualización directa en la biopsia de tejidos infectados es muy poco sensible pero altamente específica.
- El ECG y la ecocardiografía están indicados en ocasiones para evaluar la afectación cardíaca.
- Las anomalías del tubo digestivo pueden identificarse mediante esofagografía/enema opaco.

TRATAMIENTO

- El tratamiento con **benznidazol** es altamente eficaz en las fases agudas y puede evitar complicaciones propias de la enfermedad de Chagas crónica.[10]
- En todos los casos confirmados serológicamente de enfermedad de Chagas se ha de plantear la disyuntiva entre tratamiento y espera en observación, con instauración del tratamiento apenas se aprecien los primeros síntomas de lesión de un órgano diana.
- El benznidazol es el tratamiento de primera línea (5-7 mg/kg al día en dos dosis fraccionadas durante 60 días); el exantema y la dermatitis son efectos secundarios frecuentes.
- El nifurtimox (8-10 mg/kg al día en tres dosis fraccionadas durante 90 días) presenta numerosos efectos secundarios, como trastornos psicológicos y molestias digestivas.
- Las secuelas de la enfermedad de Chagas crónica han de tratarse mediante abordajes médicos o quirúrgicos.
  - Enfermedad cardíaca: se deben administrar antiarrítmicos, previa consulta con cardiología. Es interesante destacar que la amiodarona se encuentra en fase de evaluación como fármaco sinérgico con posaconazol para tratar la enfermedad de Chagas.[11]
  - Enfermedad digestiva: los abordajes conservadores y el uso de laxantes pueden proporcionar alivio sintomático; en ocasiones están indicados los abordajes quirúrgicos.

COMPLICACIONES

Entre las complicaciones de la enfermedad crónica se cuentan las siguientes:

- Cardíacas: arritmias ventriculares, bloqueo cardíaco, insuficiencia cardíaca grave y muerte por cardiopatía.
- Digestivas: estreñimiento, aspiración e incapacidad para comer.

OBSERVACIÓN/SEGUIMIENTO

La reversión serológica que ocurre en el plazo de 1 año desde la enfermedad aguda, o de varios años en caso de afectación crónica, es indicativa de curación.

TRICOMONIASIS

Véase «Tricomoniasis» en el capítulo 11.

AMEBIASIS

PRINCIPIOS GENERALES

Epidemiología

- *Entamoeba histolytica* es la causante de la amebiasis intestinal, manifestada con disentería amebiana o desarrollo de un absceso hepático.
- *E. histolytica* se desarrolla en países tropicales o en áreas de malas condiciones sanitarias de todo el mundo.
- Afecta a unos 500 millones de personas en todo el mundo y produce una mortalidad anual que oscila entre las 40 000 y las 100 000 personas.[12] Por otra parte, numerosas personas pueden estar colonizadas por *Entamoeba dispar* no patógena.
- En Estados Unidos, la prevalencia de la enfermedad es del 1-2 %.
- Los principales grupos de riesgo son viajeros, inmigrantes, hombres que mantienen relaciones homosexuales y personas ingresadas en centros asistenciales.
- El tratamiento y saneamiento de aguas reduce drásticamente la incidencia de la enfermedad.

Fisiopatología

- Transmisión: *E. histolytica* se disemina por vía fecal-oral cuando se ingieren los quistes.
- Ciclo vital
  - Los quistes ingeridos resisten el medio ácido del estómago.
  - En el intestino delgado se liberan trofozoítos, que maduran y, en última instancia, forman nuevos quistes.
- Consecuencias para el huésped
  - Cuando los trofozoítos invaden la mucosa intestinal, liberan enzimas inductoras de lisis tisular. Los síntomas se desarrollan de 2 a 6 semanas después de la ingestión de los quistes.
    - Las lesiones submucosas aumentan de tamaño y forman úlceras «en gota».
    - La diseminación se produce tras la entrada en la circulación portal.
  - La localización más frecuente de la enfermedad sistémica es el hígado, donde se forma un absceso, que se asemeja a la pasta de anchoas.

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

- La mayor parte del curso de la enfermedad es asintomático. Los pacientes se convierten en portadores, aunque la condición de portador es más clara en un período de 1 año.
- Infección aguda

- Molestias cólicas en la parte inferior del abdomen, flatulencia, tenesmo y diarrea sanguinolenta o mucoide.
- Algunos pacientes pueden desarrollar un ameboma, masa subcutánea de tejido de granulación que a menudo se confunde con una neoplasia maligna.

- Manifestaciones extraintestinales
  - Absceso hepático
    - La infección de localización extraintestinal es más habitual en adultos.
    - El absceso amebiano en el hígado se caracteriza por dolor de inicio brusco en el cuadrante superior derecho, pérdida de peso, fiebre alta e hígado hipertrófico, sensible a la palpación.
  - En ocasiones poco habituales, *E. histolytica* infecta otros tejidos, tales como los de pulmones, cerebro, peritoneo o espacio pericárdico.

Diagnóstico diferencial

- Entre las posibles causas de disentería se cuentan *Shigella, Escherichia coli, Salmonella, Campylobacter* y algunas especies de *Vibrio.*
- El absceso hepático debe ser diferenciado del absceso hepático piógeno, el carcinoma o la equinococosis.

Pruebas diagnósticas

- El principal método diagnóstico es **la detección de trofozoítos o quistes de *E. histolytica* en las heces.** Las muestras deben ser examinadas en un plazo de 30 min para poder detectar trofozoítos móviles o pueden fijarse, para su posterior tinción. La detección de parásitos requiere el examen de al menos tres muestras.
- *E. histolytica* es indiferenciable de *E. dispar* en las heces. Por ello, son necesarias otras pruebas confirmatorias, como ELISA o PCR, aunque a menudo su realización no resulta práctica.
- Las pruebas serológicas son en ocasiones negativas en pacientes con enfermedad aguda; en estos casos, conviene repetirlas en un plazo de 5 a 7 días.
- Los abscesos hepáticos pueden detectarse mediante ecografía o TC. Es posible que la aspiración proporcione material con aspecto de pasta de anchoas.

TRATAMIENTO

Fármacos

- El **yodoquinol o la paromomicina** erradican los **quistes** en portadores asintomáticos.
- El **metronidazol,** 750 mg p.o. tres veces al día durante 10-14 días, ha de ir seguido de yodoquinol o paromicina, con el fin de erradicar los quistes en pacientes con **colitis** o

absceso hepático.

Tratamiento quirúrgico

- Los abscesos se drenan quirúrgicamente o por intervención percutánea.
- El absceso roto o la sobreinfección bacteriana se tratan quirúrgicamente.

GIARDIASIS

PRINCIPIOS GENERALES

Epidemiología

- *Giardia lamblia* (también conocida como *Giardia intestinalis* y *Giardia duodenalis*) es el organismo causante de la giardiasis.
- Se trata de una enfermedad de distribución mundial que infecta sobre todo a humanos, pero también a otros mamíferos.
- Son frecuentes los brotes en las guarderías.
- Escaladores y esquiadores, que practican deporte en ciertas zonas, como las Montañas Rocosas en Estados Unidos, también están expuestos a mayor riesgo.

Fisiopatología

- La transmisión se produce por vía fecal-oral.
- Ciclo vital
  - Los quistes, ingeridos en alimentos o aguas contaminadas, liberan trofozoítos al duodeno.
  - A continuación, el trofozoíto se fija a la pared del tubo digestivo, dando lugar a las manifestaciones de la enfermedad.
- Consecuencias para el huésped
  - La inflamación de la mucosa duodenal induce malabsorción de proteínas y grasas.
  - Se cree que la inmunidad humoral puede ser importante en este contexto. Los pacientes con hipogammaglobulinemia desarrollan infecciones graves prolongadas que responden mal al tratamiento.

Prevención

- Los quistes persisten durante meses en el entorno.
- La coloración no causa la muerte de los quistes, que, sin embargo, sí pueden ser eliminados por filtración.

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

- La mayoría de los pacientes son portadores asintomáticos.
- Los síntomas se presentan tras un período de incubación de 1 a 3 semanas. En general, los pacientes refieren distensión y dolor abdominal, náuseas, flatulencia, vómitos y diarrea. Los síntomas suelen resolverse espontáneamente.
- Los niños con infección crónica padecen en ocasiones retraso del crecimiento y el desarrollo.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial incluye otras causas de diarrea crónica de origen parasitario, como estrongiloidosis, criptosporidiosis, ciclosporiasis o microsporidiosis.

Pruebas diagnósticas

- El patrón de referencia para el diagnóstico es la **detección directa de parásitos en las heces.**
- La detección de antígenos basada en ELISA está reemplazando progresivamente a la microscopia, aunque presenta menor sensibilidad; es conveniente realizar pruebas repetidas.

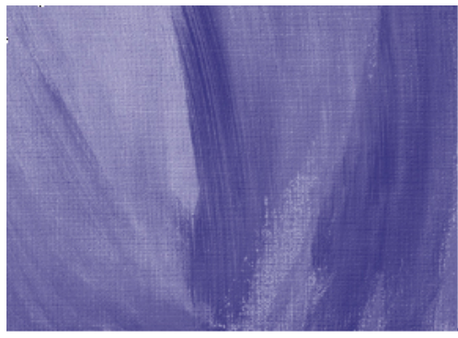
TRATAMIENTO

El **metronidazol** es el tratamiento de elección. Se dispone de numerosos fármacos alternativos, aunque en general son difíciles de encontrar en Estados Unidos.[12]

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO Global Malaria Programme. *World Malaria Report: 2011*. Geneva: World Health Organization; 2011. http://www.who.int/malaria/world_malaria_report_2011/en/. Accessed May 15, 2012.
2. WHO. *Guidelines for the Treatment of Malaria.* 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2010. http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241547925/en/index.html. Accessed May 15, 2012.
3. *Treatment of Malaria* (guideline for clinicians). Centers for Disease Control and Prevention. http://www.cdc.gov/malaria/diagnosis_treatment/treatment.html. Accessed May 15, 2012.
4. Vannier E, Gewurz BE, Krause PJ. Human babesiosis. *Infect Dis Clin North Am.* 2008;22:469-488.
5. Dubey JP, Jones JL. Toxoplasma gondii infection in humans and animals in the United States. *Int J Parasitol.* 2008;38:1257-1278.
6. van Thiel PP, Leenstra T, de Vries HJ, et al. Cutaneous leishmaniasis (*Leishmania major* infection) in Dutch troops deployed in northern Afghanistan: epidemiology, clinical aspects, and treatment. *Am J Top Med Hyg.* 2010;83:1295-1300.

7. Mandal J, Khurana S, Dubey ML, et al. Evaluation of direct agglutination test, rk39 Test, and ELISA for the diagnosis of visceral leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg.* 2008;79:76-78.
8. Murray HW. Leishmaniasis in the United States: treatment in 2012. *Am J Trop Med Hyg.* 2012;86:434-440.
9. Bern C, Montgomery SP, Katz L, et al. Chagas disease and the US blood supply. *Curr Opin Infect Dis.* 2008;21:476-482.
10. Bern C, Montgomery SP, Herwaldt BL, et al. Evaluation and treatment of Chagas disease in the United States: a systematic review. *JAMA.* 2007;298:2171-2181.
11. Serrano-Martín X, Payares G, De Lucca M, et al. Amiodarone and miltefosine act synergistically against *Leishmania mexicana* and can induce parasitological cure in a murine model of cutaneous leishmaniasis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:5108-5113.
12. Stanley SL Jr. Amoebiasis. *Lancet.* 2003;361:1025-1034.



Infecciones por helmintos 18

Luis A. Marcos y F. Matthew Kuhlmann

- Los helmintos (término de origen griego que significa «gusanos») son frecuentes en las regiones más pobres de los países tropicales y subtropicales en desarrollo.
- Los viajes y la inmigración hacen que se registren también casos de helmintiasis en áreas no endémicas, por ejemplo, en Norteamérica y Europa. Por otro lado, algunos helmintos son también endémicos en países de clima templado.
- En general, la gravedad de la enfermedad depende del alcance de la exposición, dado que los helmintos no se replican en el interior del huésped. La presencia de eosinofilia generalmente se relaciona con incremento del número de helmintos.
- Los helmintos se clasifican en los grupos siguientes:
  - **Nematodos:**
    - Helmintos intestinales: *Ascaris lumbricoides, Trichuris trichiura* (tricocéfalo), *Ancylostoma duodenale* (uncinaria), *Necator americanus* (uncinaria), *Strongyloides stercoralis* y *Enterobius vermicularis* (oxiuro) son solo algunos ejemplos
    - Helmintos tisulares: *Trichinella spiralis,* filarias (p. ej., *Onchocerca volvulus* y *Wuchereria bancrofti*) y especies de *Toxocara*, entre otros
  - **Trematodos** (duelas): especies de *Schistosoma, Clonorchis sinensis, Opisthorchis viverrini,* especies de *Fasciola,* especies de *Paragonimus*.
  - **Cestodos** (tenias):
    - Tenias intestinales: especies de *Taenia* y *Diphyllobothrium latum*
    - Tenias larvarias: *Taenia solium* (tenia del cerdo) y especies de *Echinococcus*
- A continuación se analizan las infecciones por helmintos habituales en adultos en Estados Unidos. Otros helmintos adicionales se describen brevemente en la tabla 18-1.

CISTICERCOSIS

PRINCIPIOS GENERALES

- El cestodo *Taenia solium* presenta un complicado ciclo vital, en el que el ser humano es huésped tanto de las propias tenias como de los quistes, siendo la única parasitosis por helmintos en la que sucede este fenómeno. La fase larvaria produce una patología significativa, en tanto que los helmintos adultos inducen una afectación de alcance mínimo.
- Las infecciones por helmintos adultos (teniasis) quedan limitadas a los intestinos.
- Las **infecciones larvarias (cisticercosis)** producen enfermedad principalmente en el sistema nervioso central (SNC), generando morbilidad y mortalidad significativas o calcificaciones en el tejido muscular.

Epidemiología

- Las áreas de alta prevalencia de *T. solium* comprenden Centroamérica, Sudamérica y el sudeste asiático. La inspección de la carne para el consumo y la mejora de las condiciones sanitarias han erradicado la enfermedad en numerosos países desarrollados.
- En Estados Unidos, se registran casos **sobre todo en inmigrantes procedentes de Centroamérica y Sudamérica.**

TABLA 18-1 RESUMEN DE LAS INFECCIONES CLÍNICAMENTE IMPORTANTES CAUSADAS POR HELMINTOS

Clasificación	Helmintos	Manifestaciones clínicas	Diagnóstico	Tratamiento
Nematodos Transmitidos por suelos	*Ascaris lumbricoides*	Las infecciones asintomáticas son frecuentes. Los síntomas son dolor abdominal y obstrucción intestinal. Los síntomas pulmonares se producen durante la migración larvaria, que da lugar a síntomas de tipo asmático. La eosinofilia está presente durante la migración larvaria a través de los tejidos del huésped	Identificación de huevos en heces por microscopia	Albendazol, una única dosis de 400 mg
	Trichuris trichiura (tricocéfalo)	Variación de cuadro asintomático a dolor abdominal, disentería y prolapso rectal. La anemia es frecuente. La eosinofilia es indicativa de coinfecciones	Identificación de huevos en heces por microscopia	Albendazol; la dosis depende de la gravedad de la infección
	Ancylostoma duodenale y *Necator americanus* (uncinarias)	Variación de cuadro asintomático a síntomas pulmonares graves. El elemento distintivo de la infección es la anemia ferropénica grave; puede haber eosinofilia	Identificación de huevos o larvas en heces por microscopia	Albendazol, una única dosis de 400 mg
	Toxocara canis (larva migratoria visceral)	Dolor abdominal y hepatomegalia; más detalles en el texto	Identificación de huevos por microscopia; las pruebas serológicas pueden ser de utilidad	Véase texto
	Strongyloides stercoralis	Los síntomas son dolor abdominal, trastornos pulmonares u otras enfermedades potencialmente mortales en síndromes de hiperinfección (v. texto)	Identificación de helmintos en heces o esputo. Las pruebas serológicas pueden ser de utilidad	El fármaco de elección es la ivermectina

	Anisakis y especies de *Pseudoterranova* (anisakiasis)	Dolor abdominal intenso tras ingerir pescado poco cocinado. La eosinofilia es infrecuente	Identificación de helmintos en la endoscopia; las pruebas serológicas pueden ser de utilidad en casos crónicos	Observación y extracción de los helmintos por endoscopia o albendazol
	Ancylostoma braziliense (larva migratoria cutánea)	Exantema serpiginoso y pruriginoso, generalmente en las extremidades inferiores	Basado en la sospecha clínica	Albendazol o ivermectina
	Enterobius vermicularis (oxiuro)	Prurito perianal en niños tras la deposición de huevos al exterior	Identificación de huevos y heces o helmintos perianales (presentes durante la noche)	Tratamiento de toda la familia con albendazol; pueden ser necesarios múltiples tratamientos
Nematodos tisulares	*Trichinella spiralis* (triquinosis)	Clásicamente descritas como mialgias, edema periorbitario y eosinofilia. Cargas de enfermedad más fuertes asociadas a caquexia y afectación del SNC	Detección de larvas en tejido muscular o pruebas serológicas	Mebendazol y/o esteroides
	Dracunculus medinensis (gusano de Guinea)	Ampollas que se forman tras exposición a aguas, seguida delafloramiento del helminto	Identificación de helmintos en las ampollas o úlceras	Extracción lenta del helminto
Nematodos-filarias	*Wuchereria bancrofti* *Brugia malayi* (filariasis linfática)	Inflamación linfática extrema, con elefantiasis de extremidades inferiores e hidrocele	Frotis de sangre finos y gruesos para identificar las filarias; pruebas serológicas	Albendazol Ivermectina DEC
	Loa loa	Las tumefacciones de Calabar, con inflamación cutánea transitoria, son rasgos distintivos de la infección. Con frecuencia, los helmintos migran a través de la conjuntiva	Detección directa de los helmintos o pruebas serológicas	DEC
Nematodos-filarias *(cont.)*	*Onchocerca volvulus* (oncocercosis o ceguera de los ríos)	Inflamaciones cutáneas pruriginosas, en ocasiones en manchas en piel de leopardo. Ceguera	Identificación de helmintos en cortes de piel u obtención de pruebas serológicas	Ivermectina; se debe usar con precaución en coinfecciones con *Loa loa* Albendazol
Trematodos (duelas)	Especies de *Schistosoma* (esquistosomiasis)	*Schistosoma haematobium:* hematuria, cáncer de vejiga Otras especies de *Schistosoma:* hepatomegalia, fibrosis, insuficiencia hepática	Identificación de huevos en heces u orina	Véase texto
	Opisthorchis viverrini y *Clonorchis sinensis* (duelas hepáticas)	Generalmente asintomáticas; riesgo aumentado de colangiocarcinoma, hepatomegalia	Identificación de huevos en heces por microscopia	Prazicuantel
	Especies de *Paragonimus* (duelas pulmonares)	Derrames pleurales, migraciones cutáneas transitorias	Detección directa de huevos o pruebas serológicas	Véase texto
	Fasciola hepatica y *Fasciola gigantica* Fasciolosis (duelas hepáticas)	Los síntomas varían de infecciones asintomáticas a diarrea, tos, hepatomegalia y dolor en el cuadrante superior derecho con eosinofilia	Las pruebas serológicas resultan útiles, ya que la detección en heces puede resultar compleja	Triclabendazol, una sola dosis oral de 10 mg/kg; puede requerir repetición
Cestodos (tenias)	Especies de *Taenia*	*Taenia solium* (tenia del cerdo): cisticercosis, lesiones del SNC y otros tejidos, convulsiones. Teniasis, dolor abdominal	Sospecha clínica Identificación de huevos o proglótides en heces	Véase texto

Taenia saginata (tenia del ganado vacuno)	Dolor abdominal	Identificación de huevos o proglótides en heces	Prazicuantel
Echinococcus granulosus (equinococosis quística)	Infecciones diseminadas que afectan a hígado, pulmones, bazo, corazón u otros órganos. Formación de grandes quistes que provocan síntomas en el órgano afectado	Pruebas serológicas positivas con quistes asociados en las técnicas de imagen	Observación frente a extirpación quirúrgica con drenaje no quirúrgico del quiste, seguida de albendazol
Echinococcus multilocularis (equinococosis alveolar; exclusiva de Norteamérica)	El hígado es el principal órgano infectado	Pruebas serológicas La TC puede ser de utilidad	Extirpación quirúrgica del quiste y albendazol a largo plazo
Diphyllobothrium latum (tenia del pez)	Frecuentemente asintomática; en ocasiones se aprecia dolor abdominal; tradicionalmente asociado a carencia de vitamina B_{12}	Identificación de huevos o proglótides en heces	Prazicuantel Niclosamida
Hymenolepis nana o *Hymenolepis diminuta*	Dolor abdominal leve, diarrea y eosinofilia	Identificación de huevos en el examen de heces	Prazicuantel Niclosamida

DEC, dietilcarbamazina; SNC, sistema nervioso central.

Fisiopatología

- La transmisión de *T. solium* tiene lugar por medio de dos vías diferenciadas.
  - La ingestión de carnes infectadas que contienen **quistes** provoca teniasis (infección por cestodos intestinales).
  - **La ingestión de proglótides o huevos por transmisión fecal-oral es la causante de la cisticercosis.**
- Ciclo vital
  - Los huevos de *T. solium* ingeridos se diferencian para formar larvas (oncosferas), que atraviesan la mucosa intestinal y se diseminan a otros tejidos, en los que constituyen quistes, denominados cisticercos.
  - La ingestión de quistes de los tejidos infectados favorece la evaginación del helminto y, consiguientemente, la fijación del cestodo a la mucosa intestinal. El helminto desarrolla unas características proglótides, los segmentos reproductores hermafroditas de los cestodos, que liberan huevos a las heces y completan el ciclo vital.
  - El ser humano es el único huésped definitivo conocido, es decir, que es la única especie que permite el desarrollo del cestodo y la posterior diseminación de sus huevos.
- Efectos sobre el huésped
  - Como la mayoría de las infecciones por cestodos, la **teniasis** es un proceso infeccioso asintomático, crónico y a largo plazo, que facilita la diseminación prolongada de los huevos.
  - Las formas quísticas de las infecciones por cestodos provocan una patología significativa, que comprende enfermedad ocular, meningitis y lesiones del encéfalo y la médula espinal.
  - La **neurocisticercosis,** la forma más habitualmente diagnosticada de infección por *T. solium,* se presenta con lesiones expansivas. La expansión de los quistes induce afectación del SNC, sobre todo en forma de convulsiones.

Factores de riesgo

- El consumo de carne de cerdo supone un factor de riesgo de teniasis.
- Entre los factores de riesgo de cisticercosis cabe citar la teniasis, las malas condiciones higiénicas y la residencia o estancia en regiones endémicas. El riesgo aumenta con la edad.

Prevención

- Entre las estrategias de prevención se cuentan las siguientes:
  - Mejora de las condiciones sanitarias y las inspecciones de carnes.
  - La evitación del consumo de carne de cerdo poco cocinada previene la teniasis.
  - El tratamiento de la teniasis reduce el riesgo de cisticercosis.
- No se dispone de vacunas.

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

Anamnesis

- La teniasis suele ser asintomática y los pacientes pueden eliminar las proglótides en las heces.
- La cisticercosis presenta manifestaciones variables, que van desde síntomas neurológicos difusos a convulsiones y, más ocasionalmente, síntomas relacionados con otros órganos infectados.
- La incidencia máxima de la cisticercosis se registra entre los 30 y los 40 años.

Exploración física

- Pueden observarse diversos procesos neurológicos dependiendo de la localización de la lesión en el SNC.
- En las lesiones raquídeas, es posible que se produzca una rápida parálisis.
- En ocasiones se identifican lesiones subcutáneas.

Criterios diagnósticos

La Infectious Diseases Society of America está desarrollando directrices a este respecto.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial comprende cualquier posible lesión cerebral expansiva, hemorragia subaracnoidea, absceso bacteriano, toxoplasmosis, nocardiosis, neoplasia maligna y émbolos sépticos.

Pruebas diagnósticas

Pruebas de laboratorio

- La eosinofilia periférica no está presente en la cisticercosis o la teniasis.
- El análisis del líquido cefalorraquídeo puede poner de manifiesto pleocitosis linfocítica o eosinófilos y proteínas elevados.
- Con frecuencia están indicadas las pertinentes pruebas serológicas.
  - **La inmunotransferencia es altamente específica, aunque se registran falsos negativos** en un 30 % de los casos con una única lesión cerebral.[1,2]
  - El enzimoinmunoanálisis de adsorción (ELISA) presenta reactividad cruzada con *Taenia saginata* (tenia del ganado vacuno) y *Echinococcus.*
- Para la teniasis se recomiendan al menos tres análisis de heces, con el fin de aumentar la tasa de detección de huevos.

Diagnóstico por la imagen

- La TC cerebral muestra las lesiones típicas, generalmente pequeñas o calcificadas, con una mancha central clara en el protoescólex.
- La RM ofrece mayor detalle y contribuye a identificar la etiología de las lesiones del SNC.

TRATAMIENTO

- El tratamiento es objeto de una considerable controversia, por lo que se recomienda encarecidamente la consulta con el especialista en enfermedades infecciosas.[3,4]
- El **albendazol** se ha convertido en el fármaco de primera opción en detrimento del prazicuantel, ya que presenta una mejor penetración en el SNC y no interactúa con los antiepilépticos y los esteroides.
- Los corticoesteroides se recomiendan, junto con el tratamiento antiparasitario, con el fin de reducir el edema cerebral causado por la muerte del parásito.
- La administración de antiepilépticos debe mantenerse durante al menos 1 año o más.

ESTRONGILOIDOSIS

PRINCIPIOS GENERALES

- *S. stercoralis* y *Strongyloides fuelleborni* son nematodos intestinales que causan estrongiloidosis.
- A diferencia de otros nematodos, *Strongyloides* **se replica en el interior del huésped humano, lo que hace posible la persistencia de la infección durante varios años.**
- En pacientes inmunodeprimidos se producen **síndromes de hiperinfección fulminante.**

Epidemiología

- La estrongiloidosis afecta a 3-100 millones de personas en el mundo, sobre todo en regiones tropicales y subtropicales.[5]

- En los países desarrollados con condiciones sanitarias adecuadas es poco frecuente.
- Se registra a menudo en áreas rurales, en centros asistenciales para personas necesitadas y en grupos socioeconómicos desfavorecidos.
- En Estados Unidos, la mayoría de los casos son importados por viajeros e inmigrantes. En los estados de Kentucky y Tennessee se han comunicado casos locales de la enfermedad.

Fisiopatología

- Transmisión: las larvas penetran en la piel a partir de suelos contaminados.
- Ciclo vital
  - Tras atravesar la piel, las larvas migran (por la circulación y los pulmones, donde pueden llegar por deglución) hasta la mucosa del intestino delgado.
  - En el intestino delgado, las hembras adultas producen huevos, que o bien son diseminados en las heces, completándose así el ciclo vital externo, o bien eclosionan para dar lugar a larvas filariformes, que quedan en los intestinos. **Las larvas filariformes desarrolladas internamente penetran en la mucosa del colon, pudiendo repetir un nuevo ciclo vital (autoinfección).**
- Efectos sobre el huésped
  - La respuesta inmunitaria a *Strongyloides* es considerablemente amplia, incluyendo respuestas tanto celulares como humorales, en coincidencia con la eosinofilia.
  - La inmunodepresión debida a esteroides, neoplasias malignas o fármacos provoca síndromes de hiperinfección, en los que los helmintos invaden otros muchos sistemas orgánicos.
  - La sepsis o la meningitis por gramnegativos se asocia a las infecciones por *Strongyloides,* como consecuencia de la destrucción del epitelio intestinal o la diseminación de bacterias con los propios helmintos cuando estos migran por los tejidos del huésped.
  - Cuando los helmintos quedan atrapados y maduran en los pulmones, se producen casos de neumonía u otras manifestaciones pulmonares.

Factores de riesgo

- Para estrongiloidosis: caminar descalzo por zonas infectadas o nadar en aguas de dichas áreas, contacto con excrementos humanos o aguas residuales.
- Para los síndromes de hiperinfección: varias formas de inmunodeficiencia, así como coinfección con virus linfótropo T humano 1 (VLTH-1). La enfermedad por el VIH avanzada por sí misma no parece ser riesgo de enfermedad diseminada.

Prevención

- La mejora de las condiciones sanitarias reduce la carga de enfermedad.
- Se debe evitar caminar descalzo o nadar en áreas en las que se sabe que hay infestación por larvas de *Strongyloides.*

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

Anamnesis

- Las manifestaciones de la estrongiloidosis pueden variar desde dolor abdominal a síntomas pulmonares.
- En ocasiones se desarrolla una lesión pruriginosa en el punto de entrada.
- Los síntomas pulmonares se producen poco después de la penetración y se resuelven espontáneamente.
- Las infecciones crónicas en huéspedes inmunocompetentes rara vez son sintomáticas. Los pacientes pueden referir prurito perianal cuando se produce una autoinfección con larvas que penetran a través de la piel.
- Las alteraciones del estado mental y la meningitis por gramnegativos se asocian a estrongiloidosis intestinal.

Exploración física

- En ocasiones se observan signos de neumonía.
- También es posible que se observe un exantema recidivante, conocido como «larva corredora», que se presenta como erupción lineal intensamente pruriginosa, que se mantiene durante varias horas antes de resolverse de manera espontánea.

Diagnóstico diferencial

El diferencial comprende causas crónicas de diarrea, duodenitis y colitis.

Pruebas diagnósticas

Pruebas de laboratorio

- La eosinofilia periférica varía a lo largo del curso de la infección.
- En huéspedes inmunodeprimidos puede no haber eosinofilia, y la pérdida de la misma presagia a menudo un peor pronóstico.
- La confirmación parasitológica directa de presencia de larvas en heces o pulmones corrobora el diagnóstico. Para establecerlo a veces es necesario un mínimo de tres análisis de heces.
- Las pruebas serológicas detectan anticuerpos en casos sospechosos, aunque tienden a ser inespecíficas.
- La detección sistemática de la enfermedad puede estar indicada en pacientes de alto riesgo que sufren inmunodepresión.

Diagnóstico por la imagen

Según la manifestación de la afectación, es posible observar distintas anomalías.

- Infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax.
- Duodenitis en la TC o en la esofagogastroduodenoscopia.

- Infartos en el SNC en los síndromes de hiperinfección con diseminación.

TRATAMIENTO

- Todos los casos de la enfermedad deben recibir tratamiento.
- En casos no complicados se usa **ivermectina** (200 µg/kg durante 2 o 3 días). Las hiperinfecciones requieren ciclos de tratamiento prolongado y el asesoramiento de un especialista.[6]
- Se recomiendan exámenes de seguimiento para verificar la curación.
- Es frecuente que se aconseje instaurar un tratamiento empírico en pacientes de alto riesgo sometidos a inmunodepresión.

PARAGONIMIASIS

PRINCIPIOS GENERALES

Epidemiología

- Los helmintos del género *Paragonimus* son trematodos (duelas pulmonares) que provocan paragonimiasis.
- Las distintas especies de *Paragonimus* están presentes en todo el mundo y dan lugar a 10-20 millones de casos de la enfermedad. La más significativa de dichas especies es *Paragonimus westermani,* más frecuente en Asia oriental que en otras localizaciones.
- Aunque menos reconocido a nivel global, *Paragonimus kellicotti* se está identificando cada vez con mayor asiduidad como causante de la enfermedad en Norteamérica. Entre 2007 y 2010 se diagnosticaron en el estado de Missouri más de 10 casos, asociados al consumo de cangrejos de río crudos; la gran mayoría de los casos afectaban a hombres.[7]

Fisiopatología

- Transmisión
  - Los humanos contraen la enfermedad al comer **crustáceos poco cocinados** infectados por metacercarias o carne de **jabalí.**
  - El principal factor de riesgo es el consumo de cangrejos de río crudos o poco cocinados procedentes de áreas endémicas. En consecuencia, es necesario cocer adecuadamente todos los crustáceos.
- Ciclo vital
  - Tras la ingestión, las metacercarias se enquistan en el estómago y las larvas juveniles migran a los pulmones, donde maduran y se convierten en helmintos adultos.
  - Los huevos son expectorados o deglutidos y eliminados por las heces.
  - Una vez en el agua, los huevos (miracidios) eclosionan y penetran en caracoles. Estos reservorios liberan cercarias, que se fijan a las agallas, el músculo o el hígado de los

crustáceos, donde maduran para transformarse en metacercarias.

- Efectos sobre el huésped
  - Las manifestaciones de la enfermedad dependen de la migración de las larvas y de la reacción inflamatoria a los helmintos o los huevos.
  - Las larvas se ubican y maduran en los pulmones. En ocasiones poco frecuentes, la enfermedad puede diseminarse a tejidos cutáneos, cerebro o corazón.

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

Anamnesis

- Los síntomas pulmonares o periféricos y la eosinofilia pulmonar son indicativos de paragonimiasis, incluso en Norteamérica.
- Las infecciones iniciales rara vez son sintomáticas; los pacientes suelen presentar dolor abdominal o diarrea. Otros síntomas son dolor torácico, urticaria o escalofríos.
- La disnea progresiva es, en cualquier caso, el síntoma principal.

Exploración física

- En ocasiones se detectan derrames pleurales en la auscultación.
- Se pueden observar lesiones móviles indoloras en la piel.
- En un contexto de enfermedad del SNC se registran alteraciones del estado mental.

Diagnóstico diferencial

La paragonimiasis crónica puede asemejarse a la tuberculosis pulmonar o pleural, la neoplasia maligna o la vasculitis y, con frecuencia, es diagnosticada de forma errónea.

Pruebas diagnósticas

- La eosinofilia periférica es habitual durante la infección aguda y en los 3 a 5 meses siguientes.
- El análisis del líquido pleural revela a veces una eosinofilia ≥ 10 %.
- **La detección de huevos de *Paragonimus* en esputo o heces** requiere múltiples análisis.
- Tanto para las infecciones agudas como para las crónicas, con frecuencia resultan de utilidad las **pruebas serológicas.**
- Las técnicas de imagen pulmonar, por radiografía de tórax o TC torácica, son útiles para la identificación de la afectación pulmonar, sobre todo de los derrames.
- La RM cerebral puede poner de manifiesto inflamación ventricular en «pompas de jabón», junto con otras calcificaciones significativas.

TRATAMIENTO

- El fármaco utilizado es **prazicuantel** (25 mg/kg p.o. tres veces al día durante 2 o 3 días).[8]
- Otros tratamientos resultan difíciles de obtener o administrar.
- Se ha de actuar con precaución al tratar a los pacientes, ya que es posible que se produzca un aumento de la inflamación tras la muerte del parásito.

TOXOCARIASIS

PRINCIPIOS GENERALES

Epidemiología

- *Toxocara canis* (perros) y, con menor frecuencia, *Toxocara catis* (gatos) son nematodos que producen toxocariasis o larva migratoria visceral (LMV).
- Los niños de corta edad son especialmente vulnerables a esta infección, debido a la pica (geofagia), la falta de higiene o el contacto frecuente con perros.
- El tratamiento de perros y gatos infectados reduce el número de huevos y la potencial carga de enfermedad para los humanos.
- En Estados Unidos, la tasa de seroprevalencia global es del orden del 14 %, aunque muchos de los casos son asintomáticos.[9]
- En Estados Unidos, muchos cachorros de perro diseminan huevos de *Toxocara,* hecho que se ve favorecido por la capacidad de las infecciones de propagarse verticalmente.

Fisiopatología

- Transmisión: la ingestión de huevos presentes en suelos contaminados es la causa de la infección.
- Ciclo vital: los huevos se exquistan y las larvas migran a través de la circulación hasta el sistema pulmonar, donde continúan migrando por ascensión a través de la tráquea, para a continuación ser deglutidos. En perros y gatos, los helmintos adultos se desarrollan en el intestino y se diseminan huevos en las heces, con lo que se produce la contaminación del entorno.
- Efectos sobre el huésped
  - Los humanos son huéspedes accidentales, lo que implica que en ellos las larvas no son capaces de madurar para convertirse en adultos.
  - Las larvas migran, aunque quedan atrapadas en los tejidos del huésped, sobre todo en el hígado, donde mueren por efecto de reacciones granulomatosas del propio huésped.

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

- La mayoría de las personas infectadas se mantienen asintomáticas o los síntomas son de resolución espontánea.
- La gravedad de dichos síntomas depende del alcance de la exposición y de la cantidad de helmintos resultante.
- En niños, se registran dos síndromes clínicos: la LMV y la toxocariasis ocular (TO).
  - La LMV se presenta con episodios de fiebre, tos y sibilancias, anemia, eosinofilia, urticaria y/o hepatomegalia.
  - Por su parte, la TO se presenta en forma de masa tisular inflamada semejante a un tumor. El paciente padece pérdida de visión, estrabismo y/o lesiones retinianas.

Diagnóstico diferencial

- Para la LMV: infección por otros helmintos que migran a través de los tejidos, asma y enfermedades reumatológicas.
- Para la TO: retinoblastoma y otras causas de coriorretinitis.

Pruebas diagnósticas

- Puede haber leucocitosis con eosinofilia e hipergammaglobulinemia.
- **La presencia de larvas en tejidos infectados es diagnóstica, aunque es muy difícil de detectar.**
- **Las pruebas serológicas no diferencian entre las infecciones en curso y las previas** y dan lugar a reacción cruzada con otros helmintos. La sospecha clínica, los hallazgos clínicos apropiados y las pruebas serológicas positivas permiten concretar el diagnóstico.
- En ocasiones, la radiografía de tórax muestra infiltrados pulmonares inespecíficos.
- En la ecografía abdominal se pueden identificar granulomas en el hígado.

TRATAMIENTO

- La mayor parte de los pacientes se recupera con tratamiento sintomático y medicamentos antiinflamatorios.
- En ciertos casos están indicados ciclos breves de **albendazol.**
- En la TO, el tratamiento contribuye a prevenir la pérdida de visión, aunque las lesiones producidas son irreversibles.

ESQUISTOSOMIASIS

PRINCIPIOS GENERALES

- La esquistosomiasis, también conocida como bilharziasis, es causada por trematodos (duelas) del género *Schistosoma.*

- *Schistosoma haematobium* afecta al sistema genitourinario, en tanto que *Schistosoma mansoni* provoca enfermedad en el hígado.
- La cercariosis cutánea, también conocida como prurito de los nadadores, es una dermatitis causada por penetración en la piel de esquistosomas aviares.

Epidemiología

- En torno a 200 millones de personas al año se ven afectadas por esta enfermedad en todo el mundo, produciéndose 14 000 muertes anuales.[10]
- Las personas expuestas a mayor riesgo son las que nadan en aguas dulces contaminadas. Para reducir el riesgo de penetración de las cercarias, las personas expuestas pueden secarse vigorosamente la piel con una toalla.
- La distribución del caracol que actúa como vector intermediario determina cuál es la especie de *Schistosoma* presente:
  - *S. mansoni:* África, Sudamérica y partes del Caribe.
  - *Schistosoma haematobium:* África y Oriente Medio.
  - *Schistosoma japonicum* y *Schistosoma mekongi:* sudeste asiático.
- En Estados Unidos no hay caracoles que sean huéspedes adecuados. Los casos que se dan son diagnosticados con frecuencia entre viajeros e inmigrantes.

Fisiopatología

- Transmisión: tiene lugar cuando las cercarias penetran en la piel humana.
- Ciclo vital
  - Las cercarias penetran en la piel, migran a través de los tejidos del huésped y se desarrollan para dar lugar a helmintos adultos en las vénulas del huésped.
  - Las hembras adultas son envueltas por los machos adultos. A continuación, las hembras comienzan la puesta de huevos, que son liberados en la orina *(S. haematobium)* o las heces (todas las demás especies).
  - En las aguas dulces, los huevos se desarrollan hasta formar miracidios, que penetran en el huésped intermediario, evolucionando finalmente al estado de cercarias.
- Efectos sobre el huésped
  - La afectación del huésped tiene lugar como consecuencia de la respuesta inflamatoria a la presencia de helmintos y huevos en los tejidos del propio huésped.
    - *S. mansoni, S. japonicum* y *S. mekongi* **residen en las venas porta y mesentérica,** lo que da lugar a fibrosis portal e insuficiencia hepática, exacerbadas por las coinfecciones por virus de la hepatitis.
    - *S. haematobium* **reside en la pared vesical,** lo que determina el desarrollo de hematuria y cáncer de vejiga. En ocasiones, los pacientes presentan infecciones recidivantes por *Salmonella* (con bacteriemia o bacteriuria).

DIAGNÓSTICO

Presentación clínica

- Las manifestaciones de la enfermedad crónica dependen de la especie infectante.
- Por su parte, la gravedad de los síntomas depende del alcance de la exposición y la carga de helmintos.

Anamnesis

- La cercariosis cutánea o prurito de los nadadores se suele experimentar el mismo día que se ha nadado en aguas infectadas. El exantema suele aparecer en las piernas y es pruriginoso. Los síntomas llegan a perdurar hasta 1 semana.
- La enfermedad aguda (fiebre de Katayama) se presenta entre 1 semana y 2 meses después de la exposición en forma de afectación febril de resolución espontánea. Entre los síntomas se cuentan fiebre, mialgias, artralgias, cefalea, tos y diarrea.
- La infección por *S. haematobium* puede ser asintomática o causar hematuria, micción frecuente, disuria e incontinencia urinaria.
- La esquistosomiasis intestinal provoca dolor abdominal crónico y diarrea.
- La esquistosomiasis hepática se presenta en ocasiones con síntomas de insuficiencia hepática.

Exploración física

- En la enfermedad aguda a veces se observan exantemas.
- Las mujeres infectadas por *S. haematobium* pueden presentar pólipos en los genitales externos.
- En la esquistosomiasis intestinal es posible observar hepatomegalia con esplenomegalia e ictericia.
- En la infección por *S. japonicum,* una minoría de pacientes exhibe signos de afectación del SNC o pulmonar.

Diagnóstico diferencial

La geografía y la anamnesis de la exposición proporcionan indicios útiles, dado que otras infecciones helmínticas tienen presentaciones similares.

Pruebas diagnósticas

- La eosinofilia es frecuente; puede haber anemia en caso de hemorragia crónica.
- En la infección por *S. haematobium,* el análisis de orina revela en ocasiones hematuria.
- En casos de insuficiencia hepática son posibles la hiperbilirrubinemia y la trombocitopenia.
- El diagnóstico definitivo se establece identificando huevos de esquistosomas en heces u orina.
- Se dispone de pruebas serológicas, aunque no permiten diferenciar las infecciones agudas de las crónicas. Pueden ser útiles en la enfermedad aguda previa a la maduración de los helmintos adultos.

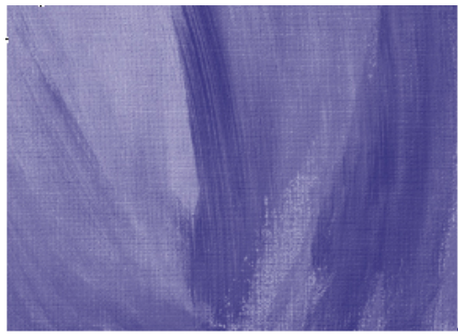
- Las técnicas de imagen abdominales permiten detectar hepatomegalia, fibrosis o hipertensión portal.
- Otras modalidades de imagen se emplean en la afectación pulmonar o del SNC.

TRATAMIENTO

- Se debe ofrecer tratamiento a todos los pacientes aquejados de esquistosomiasis.
- El fármaco de elección es el **prazicuantel,** administrado durante 1 o 2 días en todos los casos.[10]
- Los corticoesteroides pueden limitar la inflamación asociada a la muerte de los parásitos tratados con prazicuantel.
- A veces está indicada la repetición de las pruebas de detección seguida de repetición del tratamiento con prazicuantel, ya que la producción de huevos solo se inhibe de manera temporal.
- El abordaje de las complicaciones hepáticas ha de coincidir con el tratamiento.
- Para orientar el tratamiento de los casos, se aconseja consultar con el especialista en enfermedades infecciosas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Garcia HH, Gonzalez AE, Evans CAW, Gilman RH. *Taenia solium* cysticercosis. *Lancet.* 2003;362:547-556.
2. Wilson M, Bryan RE, Fried JA, et al. Clinical evaluation of the cysticercosis enzyme-linked immunoelectrotransfer blot in patients with neurocysticercosis. *J Infect Dis.* 1991;164:1007-1009.
3. García HH, Evans CA, Nash TE, et al. Current consensus guidelines for treatment of neurocysticercosis. *Clin Microbiol Rev.* 2002;15:747-756.
4. Matthaiou DK, Panos G, Adamidi ES, Falagas ME. Albendazole versus praziquantel in the treatment of neurocysticercosis: a meta-analysis of comparative trials. I. 2008;2:e194.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Strongyloidiasis. http://www.cdc.gov/parasites/strongyloides/epi.html. Accessed May 16, 2012.
6. Bisoffi Z, Buonfrate D, Angheben A, et al. Randomized clinical trial on ivermectin versus thiabendazole for the treatment of strongyloidiasis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2001;5:e1254.
7. Lane, MA, Barsanti MC, Santos CA, et al. Human paragonimiasis in North America following ingestion of raw crayfish. *Clin Infect Dis.* 2009;49:e55-e61.
8. Udonsi JK. Clinical field trials of praziquantel in pulmonary paragonimiasis due to *Paragonimus uterobilateralis* in endemic populations of the Igwun Basin, Nigeria. *Trop Med Parasitol.* 1989;40:65-68.
9. Won KY, Kruszon-Moran D, Schantz PM, Jones JL. National seroprevalence and risk factors for zoonotic *Toxocara* spp. infection. *Am J Trop Med Hyg.* 2008;79:552-557.
10. Gryseels B, Polman K, Clerinx J, Kestens L. Human schistosomiasis. *Lancet.* 2006;368:1106-1118.



Prevención de infecciones 19

Hitoshi Honda y Hilary M. Babcock

INTRODUCCIÓN

Décadas de continuas mejoras en la base científica y la aplicación de la prevención de infecciones han dado lugar a una significativa disminución de las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria (IAAS). No obstante, dichas infecciones continúan siendo una constante amenaza para los pacientes hospitalizados y generan tasas significativas de morbilidad y mortalidad, así como notables incrementos de los costes sanitarios. Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de Estados Unidos estiman que entre el 5 y el 10 % de los pacientes hospitalizados desarrollan una IAAS, lo que corresponde a aproximadamente 2 millones de IAAS, relacionadas con unas 100 000 muertes al año en hospitales estadounidenses.[1,2] La aparición de nuevos patógenos (p. ej., el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave [CoV-SRAG] o los virus de la gripe aviar y la gripe epidémica y el VIH), así como los cambios en los patógenos ya existentes (p. ej., organismos gramnegativos resistentes a múltiples fármacos, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina [SARM], *Clostridium difficile*), hace que sea creciente la necesidad de disponer de prácticas de prevención más eficaces, tanto en el plano teórico como en el real, en los entornos extra e intrahospitalarios.[3]

ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN DE INFECCIONES

Las actuales estrategias de prevención de infecciones constan de dos conjuntos de medidas precautorias: **las precauciones estándar y las precauciones referidas a la transmisión.**[3] Las primeras se han de aplicar a todos los pacientes que son hospitalizados. El lavado de manos frecuente con una técnica adecuada es el factor más importante para el control eficaz de la transmisión horizontal de la mayor parte de los patógenos.[4-6] **Se recomienda poner en práctica la higiene de manos antes y después de todos los**

contactos con los pacientes, cuando se pasa de una parte del cuerpo contaminada a otra no contaminada en un mismo paciente, tras contacto con cualquier líquido o superficie potencialmente contaminados y después de quitarse los guantes. Dichos guantes no deben considerarse un sustitutivo de la higiene de manos. El uso de guantes es preciso siempre que los trabajadores sanitarios (TS) prevean contacto con sustancias corporales, membranas mucosas y pacientes con la piel no intacta. Otras precauciones, tales como el uso de bata y dispositivos de protección ocular/facial (mascarillas y gafas de protección), están indicadas siempre que sean posibles salpicaduras de sustancias corporales. Las precauciones estándar no solo fueron desarrolladas para la prevención de la transmisión de patógenos a través de la sangre (p. ej., el VIH o los virus de las hepatitis B y C), por contacto percutáneo y con las membranas mucosas, sino también con el fin de proteger de la exposición a otros patógenos.[3]

Las precauciones relacionadas con la transmisión pueden dirigirse a la prevención del contacto o de la transmisión por gotículas o por aire.[3] Se trata de medidas diseñadas para controlar adecuadamente la diseminación de los organismos infecciosos no controlados, solo con la aplicación de precauciones estándar. Las **precauciones de contacto** se recomiendan para pacientes infectados o colonizados por organismos epidemiológicamente significativos que se transmiten por contacto directo con el paciente o por contacto con objetos que se encuentren en su entorno. Entre los elementos de las precauciones de contacto cabe citar el uso de batas y guantes en la habitación del paciente, el empleo en ella de equipamiento específico y la asignación de pacientes a habitaciones individuales o el aislamiento de pacientes en grupo, si no se dispone de habitaciones individuales. Las precauciones de contacto han de aplicarse a pacientes infectados por SARM y otros patógenos resistentes a múltiples fármacos. Las **precauciones frente a la transmisión por gotículas** (partículas inhalables) están indicadas en infecciones dispersadas por gotículas respiratorias grandes, como *Neisseria meningitidis, Haemophilus influenzae* y el virus de la gripe. Los TS han de utilizar mascarillas quirúrgicas/de aislamiento cuando entran en la habitación de un paciente para el que se han establecido precauciones, con el fin de evitar la transmisión por gotículas. Las **precauciones frente a la transmisión por aire** están indicadas en las infecciones que se dispersan a través de pequeñas partículas propagadas por el aire. Dado que estas partículas infecciosas pueden permanecer en el aire durante períodos de tiempo prolongados, es necesario mantener en las habitaciones ventilación con presión negativa y los TS han de emplear mascarillas N95 que puedan filtrar las partículas pequeñas. Entre los patógenos frecuentes que requieren aplicación de este tipo de precauciones se cuentan los causantes de la tuberculosis, el sarampión y la varicela (virus de la varicela-zóster). El CDCHealthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) mantiene directrices actualizadas sobre las precauciones de aislamiento en hospitales, que incluyen un apén-dice en el que se enumeran los tipos y duraciones de las precauciones necesarias para determinadas infecciones y trastornos.[3] Los tipos de precauciones indicados para determinados patógenos de importancia clínica se muestran en la tabla 19-1.[3,7]

TABLA 19-1 PRECAUCIONES DE AISLAMIENTO PARA DETERMINADAS INFECCIONES Y TRASTORNOS

Infección/trastorno	Tipo	Duración de las precauciones
Patógenos resistentes a múltiples fármacos (SARM, BGn-RMF)	Contacto	CN
Infección por *Clostridium difficile*	Contacto	DE
Conjuntivitis vírica aguda (hemorrágica aguda)	Contacto	DE
Epiglotitis debida a *Haemophilus influenzae*	Gotículas	TE (24 h)
Virus de la hepatitis A (pacientes con pañal o incontinentes)	Contacto	NP[a]
Virus del herpes simple		
Encefalitis	Estándar	
Infección mucocutánea, diseminada o primaria, grave	Contacto	DE
Gripe		
Estacional	Gotículas	DE
Aviar (H5N1)	Transmisión por aire	NP[b]
Pandémica (H1N1 2009)	Gotículas	DE
Sarampión (rubéola), todas las presentaciones	Transmisión por aire	DE
Meningitis		
Haemophilus influenzae, conocido o sospechado	Gotículas	TE (24 h)
Neisseria meningitidis, conocido o sospechado	Gotículas	TE (24h)
Otras bacterias diagnosticadas	Estándar	
Neumonía meningocócica	Gotículas	TE (24h)
Meningococemia (sepsis meningocócica)	Gotículas	TE (24h)
Enfermedades neumocócicas	Estándar	
Parvovirus B19	Gotículas	NP[c]
Tos ferina	Gotículas	TE (5 días)
Rabia	Estándar	
Infección por el virus respiratorio sincitial, lactantes, niños pequeños o adultos inmunodeprimidos	Contacto	DE
Enfermedad estreptocócica (estreptococos del grupo A), piel, herida o quemadura		
Grave (sin vendaje o con drenaje no contenido)	Contacto	TE (24 h)
Menor o limitada (drenaje contenido)	Estándar	

Tuberculosis		
Extrapulmonar, lesión con drenaje (incluida la debida a escrofulodermia)	Estándar	
Extrapulmonar, meningitis	Estándar	
Enfermedad pulmonar o laríngea, confirmada o sospechada	Transmitida por aire	NP[d]
Prueba cutánea positiva, sin evidencia de enfermedad pulmonar	Estándar	
Virus de la varicela-zóster[e]		
Varicela	Transmitida por aire y contacto	NP[f]
Zóster		
Localizado en paciente inmunodeprimido, diseminado	Transmitido por aire y contacto	NP[e]
Localizado en paciente normal	Estándar	
Infecciones de heridas		
Graves (sin vendaje o con drenaje no contenido)	Contacto	DE
Menores o limitadas (drenaje contenido)	Estándar	

[a]Deben mantenerse precauciones en lactantes y niños menores de 3 años durante toda la duración de la hospitalización; en niños de entre 3 y 14 años, durante 2 semanas tras el inicio de los síntomas; en niños de más de 14 años, durante 1 semana tras el inicio de los síntomas.

[b]Para consultar las directrices actuales sobre la gripe aviar véase http://www.cdc.gov/flu/avianflu/. Acceso 22 de mayo de 2012.

[c]Se deben mantener precauciones durante toda la duración de la hospitalización cuando se produce una enfermedad crónica en un paciente inmunodeprimido. Para pacientes con crisis aplásica transitoria o crisis eritrocítica, las precauciones se mantienen durante 7 días. La duración de las precauciones en pacientes inmunodeprimidos con reacción en cadena de la polimerasa positiva persistente no se ha definido, aunque se han registrado casos de transmisión.

[d]Las precauciones se suspenden SOLO cuando el paciente está recibiendo un tratamiento eficaz, mejora clínicamente Y se obtienen de él tres frotis de esputo negativos consecutivos, con muestras tomadas en diferentes días, o bien si se ha descartado la tuberculosis.

[e]Las precauciones se mantienen hasta que todas las lesiones han formado costra.

[f]Las personas sensibles a la varicela presentan riesgo de contraer la enfermedad cuando se exponen a lesiones de herpes zóster o varicela y no deben entrar en la habitación del paciente.

BGn-RMF, bacilo gramnegativo resistente a múltiples fármacos. SARM, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina.

Duración de las precauciones: CN, hasta final del uso de antibióticos y cultivo negativo; NP, véase nota a pie de tabla; TE, hasta el tiempo especificado tras el inicio del tratamiento eficaz.

Adaptado de Siegel JD, Rhinehart E, Jackson J, Chiarello L. *2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings.* Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2007.

IAAS FRECUENTES Y ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN

Un aspecto importante del control de las infecciones hospitalarias es el desarrollo de estrategias de prevención destinadas a reducir el grado de adquisición y transmisión de las IAAS. **Las IAAS se definen en términos generales como infecciones que se producen más de 48 h después del ingreso hospitalario** (dicha definición puede verse modificada en función del tipo de IAAS y del tiempo de incubación de los patógenos responsables). Los tipos más comunes de IAAS son las **infecciones del torrente circulatorio asociadas a una vía central,**[8,9] las **infecciones de vías urinarias asociadas a catéteres,**[10,11] las **infecciones de sitios quirúrgicos,**[12,13] la **neumonía asociada al respirador**[14,15] y la **infección por *C. difficile.***[16] Tales infecciones dan lugar a significativos incrementos de costes, morbilidad y también mortalidad. La prevención de las IAAS resulta de máxima importancia, ya que a menudo son provocadas por patógenos resistentes a múltiples fármacos, como el SARM, los enterococos resistentes a la vancomicina, los organismos gramnegativos resistentes a múltiples fármacos y *C. difficile.*[17] Además de la meticulosa higiene de manos y de la aplicación de las precauciones de aislamiento adecuadas, existen una serie de estrategias preventivas detalladas para cada IAAS, para cuya aplicación se han publicado las pertinentes directrices.

MEDICINA LABORAL Y PREVENCIÓN DE INFECCIONES

La medicina laboral está estrechamente vinculada a la prevención de infecciones. Los TS están expuestos a riesgo de contraer diversos tipos de infecciones durante la asistencia al paciente. Muchas veces es necesario actuar de inmediato al valorar a un TS expuesto a patógenos infecciosos.

La estrategia más importante para proteger a los TS de los patógenos potencialmente infecciosos es la prevención de la exposición a los mismos. Ello se consigue mediante el cumplimiento de todas las precauciones estándar y relacionadas con la transmisión que estén recomendadas, ya apuntadas anteriormente.[3] Por otro lado, la **vacunación contra determinados patógenos resulta ser un componente esencial** en un programa de medicina laboral. Entre las vacunaciones aconsejadas para los TS se cuentan las de sarampión/ parotiditis/rubéola, varicela, hepatitis B, tos ferina y gripe. La vacunación contra la gripe en los TS es un medio fundamental para prevenir la transmisión de la enfermedad a los pacientes, estableciendo inmunidad de grupo en el entorno de la asistencia sanitaria y disminuyendo el riesgo para los propios TS. Los TS han de recibir una vacuna antigripal al año, salvo que presenten alguna contraindicación médica.[18-20] Entre los patógenos habitualmente identificados en el contexto de la exposición ocupacional, resultan de particular importancia los patógenos transmitidos por la sangre, como los virus de la hepatitis B (VHB) y la hepatitis C (VHC) y el VIH.[21,22] Para un TS, los riesgos de contraer una infección por exposición percutánea contaminada al VHB, al VHC o al VIH son, aproximadamente, del 30 % (para un TS no vacunado), del 3 % y del 0,3 %, respectivamente. Entre las exposiciones de alto riesgo cabe mencionar las relativas a fuentes infecciosas con viremia elevada o las que se relacionan con agujas de calibre grueso, punción profunda o gran volumen de sangre visible. Para algunas infecciones se dispone de **profilaxis posterior a la exposición** cuando, a pesar de las medidas de prevención, dicha exposición tiene lugar. Este tipo de profilaxis comprende vacunación (p. ej., contra el VHB), uso de inmunoglobulina perfundida (IGIV) (p. ej., contra el VHB o el virus de la varicela) y/o quimioprofilaxis con antimicrobianos y antivíricos (p. ej., contra la tos ferina o la gripe). Los patógenos que requieren profilaxis posterior a la exposición y los diversos tipos de la misma se muestran en la tabla 19-2.[22]

TABLA 19-2 PROFILAXIS POSTERIOR A LA EXPOSICIÓN PARA DETERMINADOS MICROORGANISMOS O INFECCIONES

Infección o trastorno	Profilaxis posterior a la exposición	Observaciones
Hepatitis B (fuente de HBsAg positiva conocida)		
Lesión percutánea:		
Trabajador sanitario no vacunado	Serie de IGHB × 1 y vacuna contra el VHB	Si la IGHB está indicada, debe administrarse lo antes posible (preferiblemente en un plazo de 24 h)
Vacunación previa:		
Responde al tratamiento	Sin tratamiento	
No responde al tratamiento	IGHB × 2 (revacunación previa) O IGHB × 1 e inicio de la revacunación (si no hay revacunación previa)	
Respuesta de anticuerpos desconocida	Prueba de anti-HBsAg en personas expuestas. Si la respuesta a HBsAg es adecuada (≥ 10 mUI/ml), no se administra tratamiento; si la respuesta a HBsAg es inadecuada (< 10 mUI/ml), IGHB × 1 y vacuna de refuerzo	
Exposición a sustancias corporales con VIH		
VIH-positivo clase 1 (asintomático o con baja carga vírica, < 1 500 copias/ml):		Para más detalles sobre la profilaxis posterior a la exposición, véanse las directrices de los CDC[c]
Exposición menos grave (p. ej., aguja maciza o lesión superficial)	Profilaxis posterior a la exposición básica con dos fármacos[a]	
Exposición más grave (p. ej., aguja hueca con inserción reciente en un vaso)	Profilaxis posterior a la exposición expandida con tres fármacos[b]	

VIH-positivo clase 2 (sintomático, sida, seroconversión aguda, alta carga vírica conocida):		
Exposición menos grave (p. ej., aguja maciza o lesión superficial)	Profilaxis posterior a la exposición expandida con tres fármacos[b]	
Exposición más grave (p. ej., aguja hueca con inserción reciente en un vaso)	Profilaxis posterior a la exposición expandida con tres fármacos[b]	
Exposición a sustancias corporales con hepatitis C	Sin pruebas de efecto beneficioso del tratamiento (p. ej., inmunoglobulina o tratamiento antivírico) para la profilaxis posterior a la exposición; considere el tratamiento precoz en caso de seroconversión	
Virus de la gripe	Deben considerarse la vacunación contra la gripe y la administración de fármacos antivíricos (p. ej., oseltamivir y zanamivir)	La vacunación ha de considerarse en trabajadores sanitarios no inmunes expuestos La quimioprofilaxis varía en función de la localización, la estación del año y la sensibilidad a fármacos
Bordetella pertussis	Azitromicina, 500 mg p.o. al día × 5 días, o eritromicina, 40 mg/kg p.o. al día (máximo 2 g/día) en cuatro dosis fraccionadas durante 14 días Para trabajadores sanitarios no inmunes, también está indicada la vacuna TDPa	No requiere restricción del trabajo para trabajadores sanitarios asintomáticos expuestos Los trabajadores sanitarios infectados pueden regresar al trabajo tras recibir un tratamiento eficaz durante al menos 5 días
Virus de la varicela-zóster	La vacuna de la	Días 8-21 desde la

	varicela-zóster se debe considerar en un plazo de 3 días después de la exposición Para trabajadores sanitarios inmunodeprimidos no inmunes, considere la administración de IGVZ en un plazo de 96 h desde la exposición	exposición, los trabajadores sanitarios no inmunes no deben trabajar ni mantener contacto directo con el paciente, pudiendo trabajar solo con personas inmunes en áreas alejadas de la de asistencia al paciente Para los trabajadores sanitarios que reciben IGIV, el trabajo se restringe hasta el día 28 La administración de la vacuna no modifica la restricción del trabajo
Virus del sarampión	En trabajadores sanitarios que no han recibido dos dosis de vacuna del sarampión se considera la administración de vacuna SPR en los 3 días siguientes a la exposición	Días 5 y 21 desde la exposición, los trabajadores sanitarios no inmunes deben ser excluidos del entorno de trabajo La administración de la vacuna no modifica la restricción del trabajo
Virus de la rubéola	No se recomienda profilaxis	No se ha demostrado que la vacuna o la inmunoglobulina prevengan la infección tras la exposición
Virus de la rubéola *(cont.)*		Días 7-21 desde la exposición, los trabajadores sanitarios no inmunes no deben trabajar ni mantener contacto directo con el paciente, pudiendo trabajar solo con personas inmunes en áreas alejadas de la de asistencia al paciente
Virus de la parotiditis	No se recomienda	No se ha demostrado

	profilaxis	que la vacuna o la inmunoglobulina prevengan la infección tras la exposición Días 12-26 desde la exposición, los trabajadores sanitarios no inmunes no deben trabajar ni mantener contacto directo con el paciente, pudiendo trabajar solo con personas inmunes en áreas alejadas de la de asistencia al paciente
Enfermedad meningocócica	Ciprofloxacino, 20 mg/kg (máximo 500 mg) p.o. en una sola dosis, o rifampicina, 10 mg/kg (máximo 600 mg) p.o. cada 12 h durante 2 días, o ceftriaxona, 250 mg i.m. en una sola dosis	En trabajadoras sanitarias embarazadas se debe utilizar ceftriaxona i.m. La sensibilidad antimicrobiana local para *N. meningitidis* debe comprobarse, dado que en Estados Unidos se han comunicado casos de cepas resistentes al ciprofloxacino

[a]Dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIN) O un ITIN y un inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido (ITINt).

[b]Dos ITIN MÁS un inhibidor de la proteasa (IP) O un ITIN y un ITINt MÁS un IP.

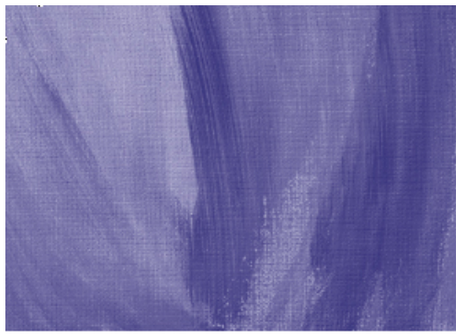
[c]Panlilio AL, Cardo DM, Grohskopf LA, et al. Updated U.S. Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. *MMWR Recomm Rep.* 2005; 54(RR-9):1-17.

HBsAb, anticuerpo de superficie de la hepatitis B; HBsAg, antígeno de superficie de la hepatitis B; IGHB, inmunoglobulina contra la hepatitis B; IGIV, inmunoglobulina intravenosa; IGVZ, inmunoglobulina contra la varicela-zóster; SPR, vacuna contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola; TDPa, vacuna contra tétanos, difteria y tos ferina acelular; VHB, virus de la hepatitis B.

BIBLIOGRAFÍA

1. Klevens RM, Edwards JR, Richard CL, et al. Estimating health care-associated infections and deaths in U.S. hospitals, 2002. *Public Health Rep.* 2007;122:160-166.

2. Centers for Disease Control and Prevention. Healthcare-associated infections. http://www.cdc.gov/hai/. Accessed May 22, 2012.
3. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson J, Chiarello L. *2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings.* Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2007. http://www.cdc.gov/hicpac/2007IP/2007isolationPrecautions.html. Accessed May 22, 2012.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Guideline for hand hygiene in health-care settings. Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. *MMWR Recomm Rep.* 2002;51(RR-16):1-45.
5. *WHO Guidelines on Hand Hygiene for Health Care.* Geneva: World Health Organization; 2009. http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241597906_eng.pdf. Accessed May 22, 2012.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Hand hygiene training tools. http://www.cdc.gov/handhygiene/training.html. Accessed May 22, 2012.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Information on avian influenza. http://www.cdc.gov/flu/avianflu/. Accessed May 22, 2012.
8. Marschall J, Mermel LA, Classen D, et al. Strategies to prevent central line-associated bloodstream infection in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29: S22-S30.
9. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, et al. *Guidelines for prevention of intravascular catheter-related infections, 2011.* Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2011. http://www.cdc.gov/hicpac/BSI/BSI-guidelines-2011.html. Accessed May 22, 2012.
10. Lo E, Nicolle L, Classen D, et al. Strategies to prevent catheter-associated urinary tract infections in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29:S41-S50.
11. Gould CV, Umscheid CA, Agarwal RK, et al. *Guideline for Prevention of Catheter-Associated Urinary Tract Infections 2009.* Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2009. http://www.cdc.gov/hicpac/cauti/002_cauti_toc.html. Accessed May 22, 2012.
12. Anderson DJ, Kaye KS, Classen D, et al. Strategies to prevent surgical site infections in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29:S51-S61.
13. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, et al. *Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999.* Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 1999. http://www.cdc.gov/hicpac/SSI/001_SSI.html. Accessed May 22, 2012.
14. Coffin SE, Klompas M, Classen D, et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29:S31-S40.
15. Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, et al. Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR Recomm Rep.* 2004;53(RR-3):1-36.
16. Dubberke ER, Gerding DN, Classen D, et al. Strategies to prevent *Clostridium difficile* infections in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29:S81-S92.
17. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson J, Chiarello L. *Management of Multidrug-Resistant Organisms in Healthcare Settings, 2006.* Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2006. http://www.cdc.gov/hicpac/mdro/mdro_toc.html. Accessed May 22, 2012.
18. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention strategies for seasonal influenza in healthcare settings. http://www.cdc.gov/flu/professionals/infectioncontrol/healthcaresettings.htm. Accessed May 22, 2012.
19. Smith NM, Bresee JS, Shay DK, et al. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2006;55(RR-10):1-42.
20. Talbot TR, Babcock H, Caplan AL, et al. Revised SHEA position paper: influenza vaccination of healthcare personnel. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31:987-995.
21. U.S. Public Health Service. Updated U.S. Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HBV, HCV, and HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. *MMWR Recomm Rep.* 2001;50(RR-11):1-52.
22. Panlilio AL, Cardo DM, Grohskopf LA, et al. Updated U.S. Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. *MMWR Recomm Rep.* 2005;54(RR-9):1-17.



Fármacos antimicrobianos 20

David J. Ritchie y Nigar Kirmani

INTRODUCCIÓN

El presente capítulo destaca la información fundamental referida a antibacterianos, antimicobacterianos, antifúngicos y antivíricos, y se plantea como medio de referencia rápida para ayudar a los médicos en el uso clínico y el seguimiento de los fármacos analizados. El contenido del capítulo deriva de numerosas fuentes primarias, secundarias y terciarias. Datos adicionales referidos a los productos en él mencionados pueden obtenerse en el American Hospital Formulary Service, la Physicians' Desk Reference, la LexiDrugs DPA Reference, la Pharmacological Basis of Therapeutics, los prospectos de los respectivos productos, los manuales *Drug Prescribing in Renal Failure: Dosing Guidelines for Adults and Children* y *Treatment Guidelines from the Medical Letter,* y otras numerosas referencias impresas.[1-6]

Entre los términos que se incluyen de manera sistemática en el capítulo cabe reseñar, entre otros, los siguientes: eliminación de creatinina (ClCr), hemodiálisis venovenosa continua (HDVVC), hemodiálisis (HD) y diálisis peritoneal (DP).

FÁRMACOS ANTIBACTERIANOS

β-LACTÁMICOS

Los principales efectos adversos de estos fármacos son los trastornos digestivos, las reacciones de hipersensibilidad y la flebitis. En ocasiones menos frecuentes es posible que se produzcan alteraciones hematológicas, convulsiones, anomalías electrolíticas o alteraciones en las pruebas de función hepática (PFH) y nefritis intersticial. Los pacientes que reciben dosis altas de β-lactámicos deberán someterse a seguimiento continuo del estado neurológico para detectar la presencia de actividad convulsiva. La creatinina (Cr) sérica debe valorarse periódicamente con el fin de determinar la idoneidad de la dosis y de

detectar una posible nefritis intersticial. Asimismo, el hemograma completo (HC) se debe obtener en el seguimiento, a fin de identificar una posible depresión de la médula ósea, controlando igualmente la aparición de exantema. También debe procederse a vigilancia periódica de los electrólitos séricos, dado que en ellos se registran ocasionales anomalías.

PENICILINAS

Amoxicilina

La amoxicilina presenta un espectro similar al de la ampicilina, aunque es más eficaz que esta contra *Salmonella,* si bien lo es menos contra *Shigella.*

Dosis y administración

El intervalo de administración habitual es de 250 a 500 mg p.o. cada 8 h o de 500 a 875 mg p.o. cada 12 h.

Dosis renal:

ClCr de 10 a 50 ml/min: de 250 a 500 mg cada 8-12 h

ClCr < 10 ml/min: de 250 a 500 mg cada 24 h

HD: de 250 a 500 mg cada 24 h, con dosis diaria administrada después de la sesión de diálisis los días que corresponda

DP: 250 mg cada 12 h

HDVVC: de 250 a 500 mg cada 24 h

Amoxicilina-ácido clavulánico

La adición de ácido clavulánico a la amoxicilina amplía el espectro de esta, incluyendo en él cepas de *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina (SASM) productoras de β-lactamasas, enterococcos, anaerobios, *Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis* y algunos bacilos gramnegativos. Esta combinación es el fármaco oral de elección en las infecciones de heridas por mordedura y en el tratamiento de reducción gradual de las infecciones polimicrobianas en las que no está implicado *Pseudomonas aeruginosa,* ya que el fármaco carece de cobertura para este microorganismo.

Dosis y administración

El intervalo de administración habitual es: a) de 250 a 500 mg cada 8 h o de 500 a 875 mg p.o. cada 12 h en comprimidos; b) 90 (mg/kg)/día fraccionados cada 12 h en suspensión, o c) 2 000 mg p.o. cada 12 h en formulación de comprimidos de liberación prolongada.

Dosis renal:

ClCr de 15 a 30 ml/min: dosis habitual cada 12 h

ClCr de 5 a 15 ml/min: dosis habitual cada 24 h

ClCr < 5 ml/min: dosis habitual cada 48 h

HD: de 250 a 500 mg cada 24-48 h, con dosis diaria administrada después de la sesión de diálisis los días que corresponda

DP: 250 mg cada 12 h

HDVVC: de 250 a 500 mg cada 24 h

Información clave sobre control y seguridad

Los comprimidos masticables y las formulaciones en suspensión oral contienen aspartamo y, en consecuencia, han de emplearse con precaución en pacientes con fenilcetonuria.

Ampicilina

La ampicilina se considera el fármaco de elección para tratar infecciones causadas por cepas sensibles de enterococos y *Listeria monocytogenes.*

Dosis y administración

El intervalo de administración habitual para la ampicilina i.v. es de 8 a 14 g/día en dosis fraccionadas cada 3-6 h o en infusión continua. La dosis ampicilina p.o. es de 250 a 500 mg cada 6 h.

Dosis renal:

ClCr de 10 a 50 ml/min: dosis habitual cada 6-8 h

ClCr < 10 ml/min: dosis habitual cada 12-24 h

HD: de 1 a 2 g i.v. cada 12-24 h, con una de las dosis diarias administrada después de la sesión de diálisis los días que corresponda

DP: de 250 mg a 2 g cada 12 h

HDVVC: de 1 a 2 g cada 6-12 h

Ampicilina-sulbactam

La adición de sulbactam a la ampicilina amplía o restablece el espectro de esta, incluyendo cepas de SASM productoras de β-lactamasas, enterococos, anaerobios, *H. influenzae, M. catarrhalis* y algunos bacilos gramnegativos. El componente de sulbactam también es activo contra algunas cepas de *Acinetobacter* resistente a múltiples fármacos.

Dosis y administración

La dosis habitual es de 1,5 a 3 g i.v. cada 6 h.

Dosis renal:

ClCr de 15 a 29 ml/min: de 1,5 a 3 g cada 12 h

ClCr de 5 a 14 ml/min: de 1,5 a 3 g i.v. cada 24 h

HD: de 1,5 a 3 g i.v. cada 24 h, con dosis diaria administrada después de la sesión de diálisis los días que corresponda

DP: de 1,5 a 3 g i.v. cada 24 h

HDVVC: de 1,5 a 3 g cada 8 h

Dicloxacilina

La dicloxacilina es el fármaco de elección para el tratamiento de infecciones menores por SASM, en tanto que ejerce una actividad mínima contra enterococos y bacterias gramnegativas.

Dosis y administración

El intervalo de administración habitual es de 125 a 500 mg cada 6 h. En pacientes con insuficiencia renal o en diálisis no son necesarios ajustes de dosis.

Nafcilina

La nafcilina es el fármaco de elección para tratar las infecciones por SASM, pero su actividad es mínima contra enterococos y bacterias gramnegativas.

Dosis y administración

El intervalo de administración habitual para la nafcilina i.v. es de 4 a 12 g/día. Puede considerarse la reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática significativa. No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal o en diálisis

Información clave sobre control y seguridad

La nafcilina puede presentar mayor propensión a causar neutropenia que otras penicilinas.

Oxacilina

La oxacilina es el fármaco de elección para tratar infecciones por SASM, pero tiene una actividad mínima contra enterococos y bacterias gramnegativas.

Dosis y administración

El intervalo de administración habitual para la oxacilina i.v. es de 4 a 12 g/día. Se debe considerar la reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática significativa. No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal o en diálisis.

Información clave sobre control y seguridad

La oxacilina puede presentar mayor propensión a causar hepatitis inducida por fármacos que otras penicilinas. Es necesario realizar PFH periódicamente para controlar los efectos sobre el hígado, en especial en pacientes que reciben ≥ 12 g/día.

Penicilina G

La penicilina G continúa contándose entre los fármacos de elección para tratar la sífilis, las infecciones por *Pasteurella multocida* o *Actinomyces* y determinadas infecciones por anaerobios. Asimismo, es el fármaco de elección para la faringitis estreptocócica del

grupo A y como profilaxis de la fiebre reumática y la nefritis glomerular postestreptocócica.

Dosis y administración

El intervalo de administración habitual para la penicilina G i.v. es de 12 a 30 millones de U/día en dosis fraccionadas cada 2-4 h o en infusión continua. La dosis oral de penicilina VK es de 250 a 500 mg cada 6 h. La dosis habitual de penicilina procaína es de 0,6 a 1,2 millones de U administradas de modo intermitente.

Dosis renal:

ClCr de 10 a 50 ml/min: 75 % de la dosis diaria normal

ClCr < 10 ml/min: del 25 al 50 % de la dosis diaria normal

HD: de 2 a 3 millones de U/día, con una de las dosis diarias administrada después de la sesión de diálisis los días que corresponda

DP: del 20 al 50 % de la dosis diaria normal

HDVVC: 75 % de la dosis diaria normal

Información clave sobre control y seguridad

Pueden darse casos de hiperpotasemia (en particular con penicilina G potásica) e hipopotasemia (con penicilina G sódica). Aunque la sal de potasio es la más empleada en la preparación de la penicilina G, se dispone también de sal sódica, que es la indicada en un contexto de hiperpotasemia o azoemia.

Piperacilina

Las penicilinas de espectro ampliado, incluida la piperacilina, han mejorado la actividad contra gramnegativos con respecto a otros derivados de la penicilina, también en lo referente a la actividad antipseudomonas (típicamente en combinación con un aminoglucósido). La piperacilina tiene, además, una significativa actividad contra enterococos y anaerobios.

Dosis y administración

El intervalo de administración habitual para la piperacilina es de 2 a 4 g i.v. cada 4-6 h.

Dosis renal:

ClCr de 10 a 50 ml/min: de 3 a 4 g cada 6-12 h

ClCr < 10 ml/min: de 3 a 4 g cada 12 h

HD: 2 g cada 8 h, con una de las dosis diarias administrada después de la sesión de diálisis los días que corresponda

DP: 2 g cada 12 h

HDVVC: de 2 a 4 g cada 6-12 h

Piperacilina-tazobactam

La adición de tazobactam a la piperacilina amplía el espectro de esta última y hace que queden incluidas en él cepas de anaerobios productoras de β-lactamasas, bacilos gramnegativos, estafilococos y enterococos.

Dosis y administración

La dosis habitual es de 3,375 a 4,5 g i.v. cada 6 h.

Dosis renal:

ClCr de 10 a 50 ml/min: 2,25 g cada 6-8 h

ClCr < 10 ml/min: 2,25 g i.v. cada 8 h

HD: 2,25 g cada 8 h, con una de las dosis diarias administrada después de la sesión de diálisis los días que corresponda

DP: 4,5 g cada 12 h

HDVVC: 4,5 g cada 8 h

Ticarcilina-clavulanato

La adición de clavulanato a la ticarcilina amplía el espectro de esta última y hace que queden incluidos en él cepas de anaerobios productoras de β-lactamasas, bacilos gramnegativos y estafilococos. La combinación de ticarcilina-clavulanato no es tan activa como la combinación piperacilina-tazobactam contra enterococos.

Dosis y administración

La dosis habitual es de 3,1 g i.v. cada 4-6 h.

Dosis renal:

ClCr de 10 a 50 ml/min: 3,1 g cada 8-12 h

ClCr < 10 ml/min: 2 g cada 12 h

HD: de 2 a 3,1 g cada 12 h, con una de las dosis diarias administrada después de la sesión de diálisis los días que corresponda

DP: 3,1 g cada 12 h

HDVVC: 3,1 g cada 8-12 h

Información clave sobre control y seguridad

Puede producirse hipervolemia por la sustancial carga de sodio contenida en el producto. Las alteraciones plaquetarias también son más frecuentes con ticarcilina-clavulanato que con otras penicilinas.

CARBAPENÉMICOS

Los carbapenémicos presentan un **espectro de actividad extremadamente amplio** contra la mayoría de las cepas de anaerobios, bacilos gramnegativos y cocos grampositivos, incluyendo aquellas cepas que producen una gran variedad de β-lactamasas. Véanse las

anotaciones específicas sobre cobertura de cada uno de los fármacos citados a continuación.

Información clave sobre control y seguridad para todos los carbapenémicos

En ocasiones se producen **convulsiones,** sobre todo en pacientes con insuficiencia renal y trastornos del sistema nervioso central (SNC) previos. Los pacientes que reciben carbapenémicos han de someterse a seguimiento continuado del estado neurológico para detectar posible actividad convulsiva. La creatinina sérica ha de ser, asimismo, controlada estrechamente, con el fin de evaluar la idoneidad de la dosis y de reducir el riesgo de convulsiones. Los pacientes alérgicos a la penicilina experimentan en ocasiones reacciones de hipersensibilidad cruzada con los carbapenémicos. La coadministración de carbapenémicos y ácido valproico hace a veces que las concentraciones de dicho ácido disminuyan, con el consiguiente incremento del riesgo de convulsiones interrecurrentes.

Doripenem

El doripenem es ligeramente más potente que el meropenem para la infección por *P. aeruginosa,* por lo que está justificada la realización de pruebas de sensibilidad al doripenem en cepas de *P. aeruginosa* resistentes a otros carbapenémicos. No obstante, el doripenem **no** ofrece una cobertura fiable contra *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM), *Enterococcus faecium* y *Stenotrophomonas maltophilia.*

Dosis y administración

La dosis habitual es de 500 mg durante 1 h cada 8 h, si bien también se está estudiando su uso en infusión continua de 3 h en dosis de más de 500 mg.

Dosis renal:

ClCr de 30 a 49 ml/min: 250 mg durante 1 h cada 8 h

ClCr de 11 a 29 ml/min: 250 mg durante 1 h cada 12 h

ClCr ≤ 10 ml/min: recomendaciones específicas no disponibles

HD/DP/HDVVC: recomendaciones específicas no disponibles

Información clave sobre control y seguridad

Véase el apartado introductorio sobre los carbapenémicos.

Ertapenem

El ertapenem **no** ofrece cobertura fiable contra *P. aeruginosa, Acinetobacter,* enterococos, SARM y *S. maltophilia,* por lo que **no es adecuado como tratamiento empírico de infecciones hospitalarias.**

Dosis y administración

La dosis habitual es 1 g i.v. cada 24 h.

Dosis renal:

ClCr ≤ 30 ml/min: 500 mg cada 24 h

HD: 500 mg cada 24 h, con dosis diaria administrada después de la sesión de diálisis los días que corresponda

DP: 500 mg cada 24 h

HDVVC: 1 g cada 24 h

Información clave sobre control y seguridad

Véase el apartado introductorio sobre los carbapenémicos.

Imipenem-cilastatina

El imipenem **no** ofrece cobertura fiable contra SARM, *E. faecium* y *S. maltophilia.* La cilastatina es microbiológicamente inactiva, pero se añade al imipenem para evitar el metabolismo renal de la deshidropeptidasa I, aumentando las concentraciones en orina de imipenem.

Dosis y administración

La dosis habitual es de 500 mg i.v. cada 6 h o de 500 a 750 mg i.m. cada 12 h.

Dosis renal:

Véase la tabla 20-1.

HD: de 250 a 500 mg cada 12 h

DP: 25 % de la dosis habitual

HDVVC: 500 mg cada 6 h

Información clave sobre control y seguridad

Véase el apartado introductorio sobre los carbapenémicos. La administración simultánea de imipenem y ganciclovir puede aumentar el riesgo de convulsiones.

TABLA 20-1 DOSIS RENAL DE IMIPENEM-CILASTATINA

Peso corporal (kg)	Eliminación de creatinina (ml/min)			
	≥ 71	41-70	21-40	6-20
≥ 70	500 mg cada 6 h	500 mg cada 8 h	250 mg cada 6 h	250 mg cada 12 h
60	500 mg cada 8 h	250 mg cada 6 h	250 mg cada 8 h	250 mg cada 12 h
50	250 mg cada 6 h	250 mg cada 6 h	250 mg cada 8 h	250 mg cada 12 h
40	250 mg cada 6 h	250 mg cada 8 h	250 mg cada 12 h	250 mg cada 12 h
30	250 mg cada 8 h	125 mg cada 6 h	125 mg cada 8 h	125 mg cada 12 h

Meropenem

En comparación con el imipenem, el meropenem presenta una actividad ligeramente superior contra microorganismos gramnegativos y algo menor contra grampositivos. En cualquier caso, el meropenem no aporta cobertura fiable contra SARM, *E. faecium* y *S. maltophilia.*

Dosis y administración

El meropenem se administra en embolada i.v. o infusión durante 30 min. La dosis habitual es de 1 g cada 8 h o de 500 mg cada 6 h, para infecciones sistémicas, y de 2 g cada 8 h, para meningitis.

Dosis renal:

ClCr de 10 a 50 ml/min: de 1 a 2 g cada 12 h

ClCr < 10 ml/min: de 1 a 2 g cada 24 h

HD: de 1 a 2 g cada 24 h, con la dosis diaria administrada tras la sesión de diálisis los días que corresponda

DP: de 1 a 2 g cada 24 h

HDVVC: de 1 a 2 g cada 12 h

Información clave sobre control y seguridad

Véase el apartado introductorio sobre los carbapenémicos.

MONOBACTÁMICOS

Aztreonam

El aztreonam posee un espectro de actividad clínicamente relevante que abarca **bacterias gram-negativas,** incluidas numerosas cepas de *P. aeruginosa.* No ofrece cobertura fiable contra bacterias grampositivas o anaerobias y tampoco es estable frente a: a) cefalosporinasas cromosómicas tipo AmpC producidas por *Enterobacter*, *Citrobacter freundi* o *Serratia,* o b) β-lactamasas de espectro ampliado mediadas por plásmidos, producidas por *Klebsiella*, *Escherichia coli* y otros muchos bacilos gramnegativos. Hay una nueva formulación inhalada, que mejora los síntomas respiratorios en pacientes con fibrosis quística con infección respiratoria por *P. aeruginosa.*

Dosis y administración

La dosis habitual es de 1 a 2 g i.v. cada 8 h. La dosis de la formulación inhalada es de 75 mg tres veces al día (separadas por al menos 4 h) durante 28 días.

Dosis renal:

ClCr de 10 a 50 ml/min: 50 % de la dosis diaria habitual i.v.

ClCr < 10 ml/min: 25 % de la dosis diaria habitual i.v.

HD: 1 g i.v. cada 24 h, con la dosis diaria habitual administrada tras la diálisis
DP: 25 % de la dosis diaria habitual i.v.
HDVVC: 1 g i.v. cada 12 h

Información clave sobre control y seguridad

En contraste con las cefalosporinas y los carbapenémicos, el aztreonam se considera de uso seguro en pacientes con antecedentes de alergia a los β-lactámicos, aun en casos graves. La nueva formulación inhalada presenta un grado mínimo de absorción sistémica, **aunque requiere tratamiento previo con broncodilatadores para minimizar la probabilidad de broncoespasmo.**

CEFALOSPORINAS

Las **cefalosporinas de primera generación** presentan actividad contra estreptococos, SASM, diversas *E. coli* extrahospitalarias y especies de *Klebsiella* y de *Proteus.* Este grupo de fármacos tiene actividad limitada contra otros bacilos gramnegativos y anaerobios intestinales. Las **cefalosporinas de segunda generación** presentan cobertura expandida contra bacilos gramnegativos y anaerobios (solo cefotetán y cefoxitina). Las **cefalosporinas de tercera generación** tienen una cobertura incluso mayor contra bacilos gramnegativos aerobios intestinales y, en su mayoría, mantienen una buena actividad contra los estreptococos. Sin embargo, no son fiables en el tratamiento de microorganismos productores de β-lactamasas tipo AmpC, con independencia de los resultados de las pruebas de sensibilidad. La **cefalosporina de cuarta generación** cefepima ofrece el espectro más amplio de todas las cefalosporinas contra bacilos gramnegativos aerobios, incluidos *P. aeruginosa* y numerosos bacilos gramnegativos resistentes a las cefalosporinas de tercera generación. Por fin, la **cefalosporina de quinta generación** ceftarolina es el primer β-lactámico disponible para uso clínico en Estados Unidos con actividad contra SARM.

En conjunto, las cefalosporinas se han asociado a anafilaxia, nefritis intersticial, anemia y leucopenia. Todos los pacientes deben ser interrogados sobre posibles alergias a penicilinas o cefalosporinas. Los alérgicos a las penicilinas presentan una **incidencia aproximada del 10 % en cuanto a reacciones de hipersensibilidad cruzada** con las cefalosporinas. Estos fármacos no deberán de utilizarse en pacientes con antecedentes referidos de alergia sin proceder antes a pruebas cutáneas o desensibilización. Es característico que el tratamiento prolongado (> 2 semanas) se someta a seguimiento con evaluaciones semanales de creatinina sérica y HC.

En los pacientes tratados con cefalosporinas, sobre todo en dosis elevadas y con insuficiencia renal, es necesario proceder a seguimiento continuo del estado neurológico, a fin de detectar actividad convulsiva. La creatinina sérica se ha de evaluar periódicamente para determinar la idoneidad de la dosis. Asimismo, se han de obtener HC

con el fin de detectar signos de depresión medular y se debe controlar, además, el aspecto de la piel, en busca de posibles exantemas.

CEFALOSPORINAS DE PRIMERA GENERACIÓN

Cefazolina

La cefazolina posee actividad contra estreptococos, SASM, *E. coli* y numerosas especies de *Klebsiella* y *Proteus.* La cefazolina **no** tiene actividad contra SARM, enterococos o *P. aeruginosa,* ni contra otros muchos gramnegativos que producen una amplia variedad de β-lactamasas.

Dosis y administración

La dosis habitual es de 1 a 2 g i.v. cada 8 h.

Dosis renal:

ClCr de 10 a 50 ml/min: 1 g cada 12 h

ClCr < 10 ml/min: 1 g cada 24 h

HD: 1 g cada 24 h, con dosis diaria administrada después de la sesión de diálisis los días que corresponda

DP: 500 mg i.v. cada 12 h

HDVVC: 1 g cada 12 h

Cefalexina

Dosis y administración

La dosis habitual es de 250 a 500 mg p.o. cada 6 h.

Dosis renal:

ClCr de 10 a 50 ml/min: de 250 a 500 mg cada 8-12 h

ClCr < 10 ml/min: de 250 a 500 mg cada 12-24 h

HD: de 250 a 500 mg cada 12-24 h, con una de las dosis diarias administrada después de la sesión de diálisis los días que corresponda

DP: de 250 a 500 mg cada 12-24 h

HDVVC: recomendaciones específicas no disponibles

CEFALOSPORINAS DE SEGUNDA GENERACIÓN

Cefaclor

Dosis y administración

La dosis habitual es de 250 a 500 mg p.o. cada 8 h, para la preparación de liberación estándar, o de 375 mg cada 12 h, para la preparación de liberación prolongada.

Dosis renal:

ClCr de 10 a 50 ml/min: del 50 al 100 % de la dosis diaria habitual

ClCr < 10 ml/min: del 50 al 100 % de la dosis diaria habitual

HD: 250 mg cada 8 h, con una de las dosis diarias administrada después de la sesión de diálisis los días que corresponda

DP: de 250 a 500 mg p.o. cada 8 h

HDVVC: 250 mg p.o. cada 8 h

Información clave sobre control y seguridad

El cefaclor se ha asociado a reacciones similares a las de la enfermedad del suero (en un 0,5 % de los casos), con mayor frecuencia en niños < 6 años. Entre los síntomas se encuentran exantema, artritis, artralgia y fiebre, que suelen presentarse entre los días 2 y 11 de tratamiento. Es característico que los síntomas se resuelvan a los pocos días de la suspensión del tratamiento.

Cefdinir

Dosis y administración

La dosis habitual es de 600 mg p.o. cada 24 h o de 300 mg p.o. cada 12 h.

Dosis renal:

ClCr de 10 a 50 ml/min: 300 mg cada 24 h

ClCr < 10 ml/min: 300 mg cada 48 h

HD: 300 mg cada 48 h, con dosis diaria administrada después de la sesión de diálisis los días que corresponda

DP: 300 mg cada 48 h

HDVVC: recomendaciones específicas no disponibles

Cefotetán

Químicamente, el cefotetán se clasifica como **cefamicina.** Una singular característica de esta cefalosporina es su cobertura contra anaerobios, incluido *Bacteroides fragilis.* El cefotetán es también activo contra la mayor parte de las bacterias gramnegativas productoras de β-lactamasas de espectro ampliado (BLEA), si bien se carece de datos clínicos que avalen su uso para tratar infecciones graves causadas por estos microorganismos.

Dosis y administración

La dosis habitual es de 1 a 2 g i.v. cada 12 h.

Dosis renal:

ClCr de 10 a 50 ml/min: de 1 a 2 g cada 24 h
ClCr < 10 ml/min: de 1 a 2 g i.v. cada 48 h
HD: 1 g cada 24 h, con dosis diaria administrada después de la sesión de diálisis los días que corresponda
DP: 1 g i.v. cada 24 h
HDVVC: de 1 a 2 g cada 24 h

Información clave sobre control y seguridad

Puede producir hemorragias y reacciones de tipo disulfiram (si se administra cuando se toma alcohol), por la presencia de una cadena lateral de *N*-metiltiotetrazol contenida en la molécula.

Cefoxitina

Químicamente, la cefoxitina se clasifica como **cefamicina.** Una singular característica de esta cefalosporina es su cobertura contra anaerobios, incluido *B. fragilis.* La cefoxitina es también activa contra la mayor parte de las bacterias gramnegativas productoras de BLEA, pero se carece de los datos clínicos que avalan el tratamiento de infecciones severas causadas por estos microorganismos.

Dosis y administración

La dosis habitual es de 1 a 2 g i.v. cada 6-8 h.

Dosis renal:
ClCr de 10 a 50 ml/min: de 1 a 2 g cada 8-12 h
ClCr < 10 ml/min: de 1 a 2 g cada 24-48 h
HD: 1 g cada 24-48 h, con dosis diaria administrada después de la sesión de diálisis los días que corresponda
DP: 1 g i.v. cada 24 h
HDVVC: de 1 a 2 g cada 8-12 h

Cefuroxima i.v.

Dosis y administración

La dosis habitual es de 750 mg a 1,5 g i.v. cada 8 h.

Dosis renal:
ClCr de 10 a 50 ml/min: de 750 mg a 1,5 g cada 8-12 h
ClCr ≤ 10 ml/min: de 750 mg a 1,5 g cada 24 h
HD: de 750 mg a 1,5 g cada 24 h, con dosis diaria administrada después de la sesión de diálisis los días que corresponda
DP: de 750 mg a 1,5 g cada 24 h
HDVVC: 1 g i.v. cada 12 h

Cefuroxima axetilo p.o.

Dosis y administración

La dosis habitual es de 250 a 500 mg p.o. cada 12 h.

Dosis renal:

ClCr de 10 a 50 ml/min: de 250 a 500 mg p.o. cada 12 h

ClCr ≤ 10 ml/min: de 250 a 500 mg p.o. cada 12 h

HD: de 250 a 500 mg p.o. cada 12 h, con una de las dosis diarias administrada después de la sesión de diálisis los días que corresponda

DP: de 250 a 500 mg p.o. cada 12 h

HDVVC: recomendaciones específicas no disponibles

CEFALOSPORINAS DE TERCERA GENERACIÓN

Cefditorén pivoxilo

Dosis y administración

La dosis habitual es de 200 a 400 mg p.o. cada 12 h con alimento.

Dosis renal:

ClCr de 10 a 50 ml/min: 200 mg cada 12-24 h

ClCr < 10 ml/min: 200 mg cada 24 h

HD: 200 mg cada 24 h

DP: recomendaciones específicas no disponibles

HDVVC: recomendaciones específicas no disponibles

Información clave sobre control y seguridad

El ceftidorén reduce las concentraciones séricas de carnitina, hecho cuya significación clínica se desconoce. Sin embargo, dichas concentraciones se normalizan en un plazo de entre 7 y 10 días. Los comprimidos también se formulan con caseinato sódico (proteína de la leche), por lo que los pacientes con antecedentes de sensibilidad a las proteínas de la leche no deben ser tratados con comprimidos de ceftidorén.

Cefixima

Dosis y administración

La dosis habitual es de 400 mg p.o. cada 24 h o de 200 mg p.o. cada 12 h.

Dosis renal:

ClCr de 21 a 60 ml/min: 300 mg cada 24 h

ClCr < 20 ml/min: 200 mg cada 24 h

HD: 300 mg cada 24 h, con dosis diaria administrada después de la sesión de diálisis los días que corresponda

DP: 200 mg p.o. cada 24 h

HDVVC: recomendaciones específicas no disponibles

Información clave sobre control y seguridad

La cefixima es absorbida oralmente en un 30-50 % y registra una tasa de diarrea de hasta el 27 %.

Cefotaxima

Es el fármaco de elección para la **neumonía adquirida en la comunidad.** También para el tratamiento de la **meningitis bacteriana** y, en tal contexto, es la elección como tratamiento empírico.

Dosis y administración

La dosis habitual es de 1 g i.v. cada 6-8 h para la mayoría de las infecciones y de 2 g cada 4 h para el tratamiento de la meningitis.

Dosis renal:

ClCr de 10 a 50 ml/min: de 1 a 2 g cada 6-12 h

ClCr < 10 ml/min: de 1 a 2 g cada 24 h

HD: 1 g cada 24 h, con dosis diaria administrada después de la sesión de diálisis los días que corresponda

DP: 1 g cada 24 h

HDVVC: 1 g cada 12 h

Cefpodoxima proxetilo

Dosis y administración

La dosis habitual es de 100 a 400 mg p.o. cada 12 h.

Dosis renal:

ClCr de 10 a 50 ml/min: de 100 a 400 mg cada 24 h

ClCr < 10 ml/min: de 100 a 400 mg cada 24 h

HD: de 100 a 400 mg cada 24-48 h, con dosis diaria administrada después de la sesión de diálisis los días que corresponda

DP: de 100 a 400 mg p.o. cada 24 h

HDVVC: recomendaciones específicas no disponibles

Ceftazidima

La ceftazidima desarrolla una actividad clínicamente importante contra *P. aeruginosa* y es el fármaco de elección para infecciones causadas por este microorganismo. Por el contrario, es probable que sea la cefalosporina menos activa contra bacterias grampositivas.

Dosis y administración

La dosis habitual es de 1 a 2 g cada 8 h para la mayoría de las infecciones y de 2 g cada 8 h para el tratamiento de la meningitis por gramnegativos.

Dosis renal:

ClCr de 10 a 50 ml/min: de 1 a 2 g cada 12-24 h

ClCr < 10 ml/min: de 1 a 2 g cada 24 h

HD: se recomienda 1 g cada 24-48 h, con dosis diaria administrada después de la sesión de diálisis los días que corresponda

DP: 500 mg cada 24 h

HDVVC: de 1 a 2 g cada 12 h

Ceftriaxona

La ceftriaxona es el fármaco de elección para la **neumonía adquirida en la comunidad.** También se emplea como tratamiento empírico para tratar la **meningitis** bacteriana. La ceftriaxona es el fármaco de elección para la **gonorrea.**

Dosis y administración

La dosis habitual es de 1 a 2 g i.v. cada 24 h para la mayoría de las infecciones y de 2 g cada 12 h para el tratamiento de la meningitis. En pacientes con insuficiencia renal o en diálisis no se recomiendan ajustes de dosis.

Información clave sobre control y seguridad

La ceftriaxona puede causar barro y litiasis biliares, por su alto grado de excreción biliar, con la consiguiente formación de precipitados de sales biliares. Por su excreción biliar, la ceftriaxona provoca a menudo diarrea. La ceftriaxona intravenosa y los productos intravenosos que contengan calcio no deben administrarse simultáneamente a recién nacidos, dado el riesgo de precipitación de sales de ceftriaxona-calcio en pulmón y/o riñón.

CEFALOSPORINA DE CUARTA GENERACIÓN

Cefepima

Desarrolla una actividad clínicamente importante contra estreptococos, SASM y bacilos gram-negativos, incluidos *P. aeruginosa* y otras cepas productoras de β-lactamasas tipo AmpC.

Dosis y administración

La dosis habitual es de 1 a 2 g cada 8-12 h para la mayoría de las infecciones y de 2 g cada 8 h para tratar la neutropenia febril.

Dosis renal:

ClCr de 10 a 50 ml/min: de 1 a 2 g cada 24 h

ClCr < 10 ml/min: de 500 mg a 1 g cada 24 h

HD: de 500 mg a 1 g cada 24 h, con la dosis diaria en los días de diálisis, después de la sesión, o 2 g después de cada sesión de diálisis cuando se sigue un régimen regular de tres sesiones semanales

DP: de 500 mg a 1 g cada 24 h

HDVVC: de 1 a 2 g cada 12 h

CEFALOSPORINA DE QUINTA GENERACIÓN

Ceftarolina

Es el primer antibiótico β-lactámico con utilidad clínica contra SARM y ha sido aprobado por la FDA como tratamiento de infecciones de piel y estructuras cutáneas provocadas por esta bacteria. Es activa contra neumococos resistentes a múltiples fármacos y ha sido aprobada por la FDA para tratar la neumonía adquirida en la comunidad. No obstante, no es activa contra bacterias gramnegativas productoras de BLEA, β-lactamasas de tipo AmpC (incluida *P. aeruginosa*) o carbapenemasas de clase A o B (incluidas las *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasas).

Dosis y administración

La dosis habitual es de 600 mg i.v. cada 12 h.

Dosis renal:

ClCr de 30 a 49 ml/min: 400 mg cada 12 h

ClCr de 15 a 29 ml/min: 300 mg cada 12 h

ClCr ≤ 14 ml/min: 200 mg cada 12 h

HD: 200 mg cada 12 h, con administración de una de las dosis diarias después de la sesión de diálisis los días que corresponda

DP: recomendaciones específicas no disponibles

HDVVC: recomendaciones específicas no disponibles

Información clave sobre control y seguridad

La ceftarolina parece presentar un perfil de seguridad congruente con el de otras cefalosporinas. El fármaco se asoció a resultados positivos en la prueba de Coombs directa más numerosos que los obtenidos con ceftriaxona en los ensayos clínicos, aunque en tales estudios no se registraron casos de anemia hemolítica.

MACRÓLIDOS Y AZÁLIDOS

Los macrólidos y los azálidos presentan actividad contra múltiples patógenos de las vías respiratorias típicos y atípicos, como *Streptococcus pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae* y *Legionella pneumophila.* Además, la claritromicina y la azitromicina proporcionan cobertura contra las infecciones por *H. influenzae* y por el complejo *Mycobacterium avium* (CMA). Sus efectos adversos son los trastornos digestivos, las elevaciones en las PFH y la disfunción hepática, las reacciones en el sitio de inyección i.v., el exantema y, en casos poco frecuentes, ototoxicidad con dosis elevadas continuadas.

Azitromicina

Además de su actividad contra patógenos causantes de infecciones respiratorias extrahospitalarias típicos y atípicos, la azitromicina es de utilidad terapéutica en el tratamiento de la infección por CMA y de algunas infecciones de transmisión sexual (ITS), como la clamidiosis, la gonorrea, la enfermedad inflamatoria pélvica y el chancroide.

Dosis y administración

La dosis habitual es de 250 a 500 mg p.o. cada 24 h o de 500 mg i.v. cada 24 h. En pacientes con insuficiencia renal o en diálisis no son necesarios ajustes de dosis.

Información clave sobre control y seguridad

Véase el epígrafe introductorio en la sección de macrólidos/azálidos. A diferencia de la eritromicina y de la claritromicina, **la azitromicina no inhibe las enzimas hepáticas del citocromo P450** y no se asocia a interacciones farmacológicas implicadas es este mecanismo. El fármaco pertenece a la **categoría B de embarazo** según la FDA y ha sido probado con resultados positivos en cuanto a seguridad en mujeres gestantes.

Claritromicina

Además de su actividad contra patógenos causantes de infecciones respiratorias extrahospitalarias típicos y atípicos, la claritromicina es de utilidad terapéutica en el tratamiento de la infección por CMA y de la enfermedad por úlcera péptica asociada a *Helicobacter pylori.*

Dosis y administración

La dosis habitual es de 250 a 500 mg p.o. cada 12 h o de 1 000 mg p.o. cada 24 h para la formulación de liberación prolongada.

Dosis renal:

ClCr de 10 a 50 ml/min: de 250 a 500 mg cada 12-24 h

ClCr < 10 ml/min: de 250 a 500 mg cada 24 h

HD: de 250 a 500 mg cada 24 h, con dosis diaria administrada después de la sesión de diálisis los días que corresponda
DP: de 250 a 500 mg cada 12-24 h
HDVVC: de 250 a 500 mg cada 12-24 h

Información clave sobre control y seguridad

Véase el epígrafe introductorio en el apartado de macrólidos/azálidos. La claritromicina es un **significativo inhibidor de las enzimas hepáticas del citocromo P450** y puede aumentar las concentraciones séricas de carbamazepina, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, ciclosporina, tacrolimús, teofilina, warfarina, ergotamina, dihidroergotamina, triazolam y, probablemente, muchos otros fármacos. No se asocia a interacciones farmacológicas implicadas en este mecanismo. La claritromicina pertenece a la **categoría C de embarazo** y su uso debe evitarse durante la gestación.

Eritromicina

La eritromicina **no** proporciona una cobertura fiable contra *H. influenzae,* pero posee actividad clínica útil contra *Chlamydia trachomatis* y *Campylobacter.*

Dosis y administración

La dosis habitual de eritromicina es de 250 a 500 mg p.o. cada 6 h (base, estolato, estearato), 333 mg p.o. cada 8 h (base) o 400 mg p.o. cada 6 h (etilsuccinato). La dosis habitual de lactobionato de eritromicina es de 500 mg a 1 g i.v. cada 6 h. La reducción de dosis en pacientes con insuficiencia hepática puede ser aconsejable. En pacientes con insuficiencia renal o en diálisis no se requiere reducción de la dosis.

Información clave sobre control y seguridad

Véase el epígrafe introductorio en al apartado de macrólidos/azálidos. La eritromicina es un **significativo inhibidor de las enzimas hepáticas del citocromo P450** y puede aumentar las concentraciones séricas de carbamazepina, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, ciclosporina, tacrolimús, teofilina, warfarina, ergotamina, dihidroergotamina, triazolam y, probablemente, muchos otros fármacos.

AMINOGLUCÓSIDOS

Los aminoglucósidos se suele emplear en diversas infecciones causadas por aerobios gram-negativos como fármacos complementarios, y pueden ser utilizados para proporcionar actividad sinérgica junto con β-lactámicos o vancomicina en el tratamiento de infecciones graves por grampositivos. Estos fármacos ven reducida su actividad en el medio de pH bajo/ bajo oxígeno propio de los abscesos y no presentan actividad contra anaerobios. El uso de estos antibióticos se ve limitado por sus **significativas**

nefrotoxicidad y ototoxicidad. La resistencia a un aminoglucósido no se asocia de forma sistemática a resistencia a todos los miembros de la clase.

La **pauta posológica tradicional** de los aminoglucósidos es la administración cada 8 h, reservándose el límite superior del intervalo de administración para las infecciones de riesgo vital. Las **concentraciones pico y mínima** han de obtenerse con la tercera o cuarta dosis y, a continuación, cada 3 o 4 días, junto con un valor de creatinina sérica. Un incremento de la creatinina sérica o de las concentraciones pico/mínima más allá del intervalo aceptable requiere atención inmediata. Para embarazadas o para pacientes con endocarditis, quemaduras que cubran > 20 % del cuerpo, fibrosis quística, anasarca o ClCr < 20 ml/min, se mantienen las pautas posológicas habituales.

El **intervalo de administración extendido** es un método de administración de aminoglucósidos alternativo. La concentración del fármaco se determina de 6 a 14 h después de la primera dosis, procediéndose a continuación a la consulta de un nomograma (fig. 20-1), con el fin de determinar el intervalo de administración subsiguiente. En el seguimiento se procede a obtener una nueva concentración de fármaco de 6 a 14 h después de una dosis cada semana y un valor de creatinina sérica tres veces por semana. En pacientes que no responden al tratamiento, es necesario verificar la concentración cada 12 h. Cuando la concentración cada 12 h no es detectable, el intervalo de administración extendido se abandona, pasando de nuevo a la pauta posológica tradicional. Para pacientes obesos (peso real > 20 % del peso corporal ideal [PCI]), debe utilizarse el peso para dosificación de obesos (PDO) con el fin de determinar las dosis, bien en el intervalo tradicional o en el extendido, según la siguiente fórmula: PDO = PCI + 0,4 (peso real – PCI). Las dosis elevadas e infrecuentes no se recomiendan como pauta sistemática para su uso en embarazadas, niños, pacientes con insuficiencia renal grave o moderada, pacientes con fibrosis quística o pacientes con volumen de distribución aumentado (p. ej., con anasarca o quemaduras).

Información clave sobre control y seguridad para aminoglucósidos

La **nefrotoxicidad** se suele manifestar después de ≥ 5 días de tratamiento y se caracteriza por reducción de la tasa de filtración glomerular (TFG). Entre los factores de riesgo se cuentan hipotensión, duración del tratamiento, enfermedad hepática asociada, aumento de las concentraciones séricas, edad avanzada y coadministración de otros fármacos nefrotóxicos. La disfunción renal percibida suele ser no oligúrica y, en general, reversible al interrumpir la administración del fármaco. La creatinina sérica debe someterse a un estrecho control, al igual que las concentraciones séricas del fármaco, ajustando la dosis y la frecuencia oportunamente.

La **ototoxicidad** asociada a los aminoglucósidos suele resultar irreversible y puede ser vestibular o auditiva. La pérdida de audición afecta típicamente a las frecuencias de tono alto. La lesión vestibular se manifiesta con nistagmo, vértigo, náuseas o vómitos. Los aminoglucósidos también inducen ocasionalmente bloqueo neuromuscular. Los trastornos

subyacentes o el uso de otros medicamentos que afecten a la unión neuromuscular potencian este efecto. También se dan casos de hipopotasemia e hipomagnesemia. Los pacientes tratados con aminoglucósidos durante períodos prolongados (generalmente > 14 días) deben someterse a estudios audiométricos iniciales y programados a intervalos regulares, a fin de valorar la ototoxicidad. Por otra parte, los que toman otros fármacos nefrotóxicos u ototóxicos han de ser tratados con aminoglucósidos con las debidas precauciones y con un estrecho seguimiento.

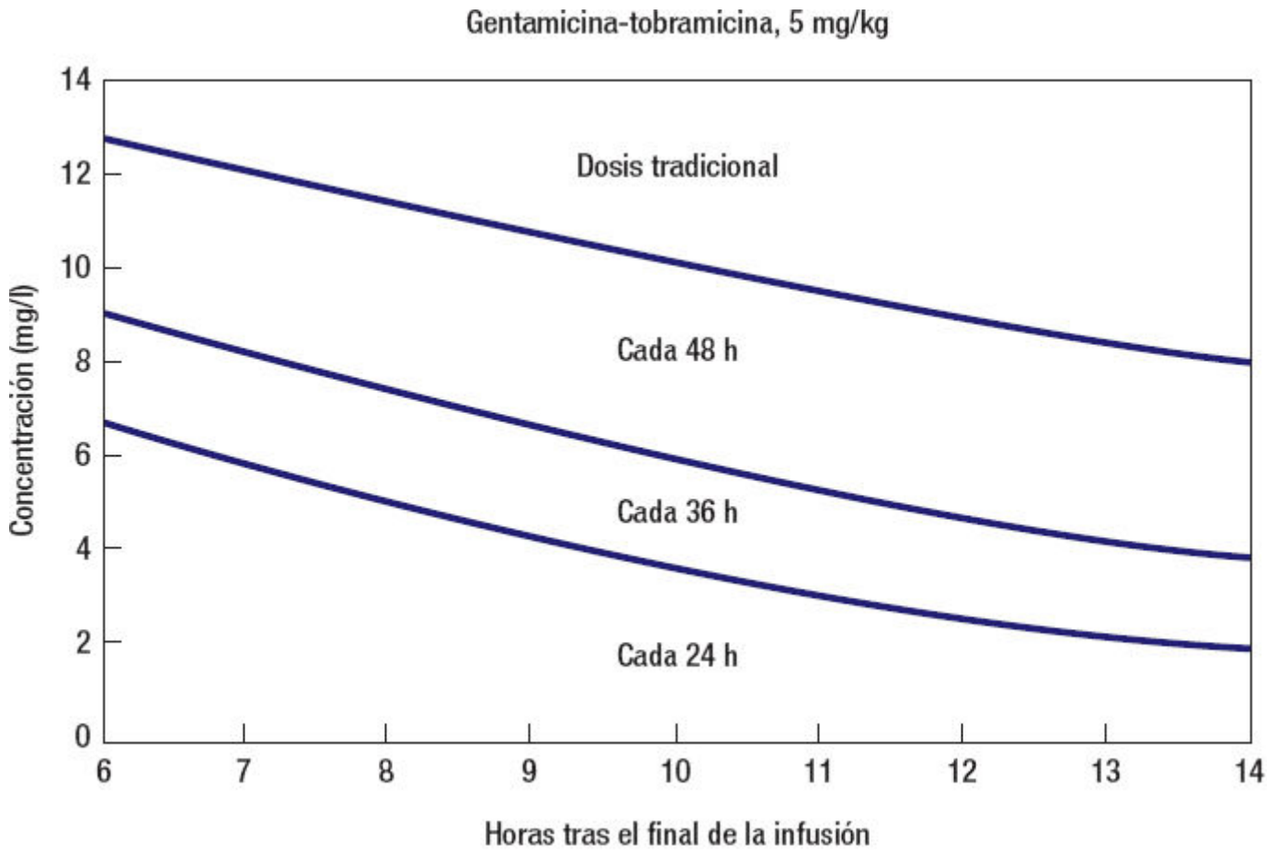
Los aminoglucósidos provocan en ocasiones **daño fetal** cuando se administran a embarazadas. Se trata de fármacos que pueden atravesar la placenta y producir lesión otológica. Su uso durante el embarazo se limita a los casos en los que los potenciales beneficios superan a los posibles riesgos para el feto.

Amikacina

La amikacina presenta actividad *in vitro* contra una amplia variedad de bacilos gramnegativos aerobios, entre los que se cuentan algunos microorganismos resistentes a otros amino-glucósidos. El fármaco también resulta útil en el tratamiento de infecciones causadas por ***Nocardia asteroides,*** CMA y determinadas especies de micobacterias de crecimiento rápido (*Mycobacterium chelonae* y *Mycobacterium fortuitum*). Como sucede con otros aminoglucósidos, la amikacina carece de actividad contra anaerobios y *S. maltophilia.*

Dosis y administración

La pauta posológica diaria múltiple habitual es de 5 a 7,5 mg/kg cada 8-12 h. Las concentraciones séricas pico y mínima deben medirse una vez que el paciente esté en situación de equilibrio. Los **picos** séricos deben ser de 20 a 30 µg/ml, mientras que los **mínimos** son de 5 a 10 µg/ml. La amikacina también se puede administrar en dosis infrecuentes de 15 mg/kg. De 6 a 14 h después de la dosis inicial es necesario evaluar la concentración sérica de manera aleatoria. El intervalo de administración subsiguiente se ajusta en función de esta concentración aleatoria empleando un nomograma (v. fig. 20-1).



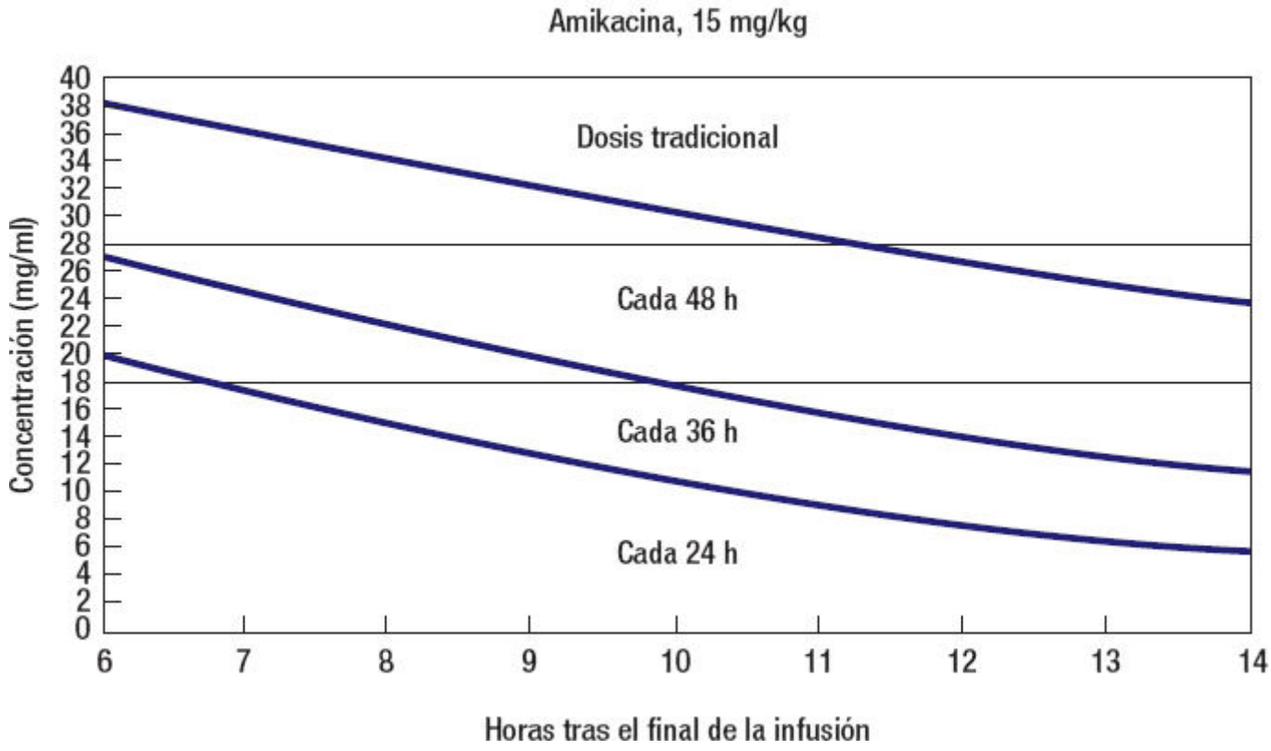


FIGURA 20-1 Nomogramas para dosificación de aminoglucósidos con ampliación del intervalo.

Adaptado de Reichley RM, Little JR, Bailey TC. Barnes-Jewish Hospital and Washington University School of Medicine.

Dosis renal:

ClCr de 10 a 50 ml/min: de 5 a 7,5 mg/kg cada 12-78 h según las concentraciones

ClCr < 10 ml/min: de 5 a 7,5 mg/kg cada 48-72 h según las concentraciones

HD: de 2,5 a 7,5 mg/kg tras la diálisis los días que corresponda, según las concentraciones

DP: de 5 a 7,5 mg/kg × 1, con control seriado de la concentración

HDVVC: de 5 a 7,5 mg/kg cada 24-48 h, con control seriado de la concentración

Información clave sobre control y seguridad

Véanse el epígrafe introductorio sobre los aminoglucósidos y el apartado dedicado a dosis y administración en las páginas 442-443.

Gentamicina

La gentamicina es el aminoglucósido más consolidado y de uso más habitual como **tratamiento sinérgico complementario junto con antibióticos activos contra la pared celular en abordajes terapéuticos de infecciones graves por grampositivos.**

Dosis y administración

La pauta posológica diaria múltiple es de 1 a 1,7 mg/kg cada 8 h. Las concentraciones séricas pico y mínimo deben medirse cuando el paciente esté en situación de equilibrio. Los **picos** séricos deben ser de 3 a 5 µg/ml para el abordaje sinérgico de grampositivos y de 6 a 10 µg/ml para las infecciones por gramnegativos. Los **mínimos** son < 1 µg/ml. La gentamicina también se puede administrar en dosis infrecuentes de 5 mg/kg. De 6 a 14 h tras la dosis inicial es necesario evaluar la concentración sérica de manera aleatoria. El intervalo de administración subsiguiente se ajusta en función a esta concentración aleatoria con un nomograma (v. fig. 20-1).

Dosis renal:

ClCr de 10 a 50 ml/min: de 1 a 1,7 mg/kg cada 12-48 h según las concentraciones

ClCr < 10 ml/min: de 1 a 1,7 mg/kg cada 48-72 h según las concentraciones

HD: de 0,5 a 1,7 mg/kg después de la sesión de diálisis los días que corresponda, solo según las concentraciones

DP: de 1 a 1,7 mg/kg, con control seriado de la concentración

HDVVC: de 1 a 1,7 mg/kg cada 12-48 h, con control seriado de la concentración

Información clave sobre control y seguridad

Véanse el epígrafe introductorio sobre los aminoglucósidos y el apartado dedicado a dosis y administración indicadas anteriormente.

Estreptomicina

La estreptomicina se utiliza clínicamente como fármaco alternativo para el tratamiento de la tuberculosis (TB), como tratamiento sinérgico de la endocarditis enterocócica en un contexto de resistencia de alto nivel a gentamicina y para la tularemia.

Dosis y administración

Tuberculosis

Tratamiento diario: 15 (mg/kg)/día (máximo, 1 g)
Tratamiento dos veces por semana: de 25 a 30 mg/kg (máximo, 1,5 g)
Tratamiento tres veces por semana: de 25 a 30 mg/kg (máximo, 1,5 g)

Sinergia para la endocarditis

15 (mg/kg)/día fraccionados cada 12 h en combinación con un fármaco activo contra la pared celular (p. ej., penicilina, ampicilina y vancomicina)

Tularemia

15 mg/kg cada 12 h

Dosis renal:
ClCr de 10 a 50 ml/min: dosis cada 24-72 h según las concentraciones
ClCr < 10 ml/min: dosis cada 72-96 h según las concentraciones
HD: el 50 % de la dosis habitual debe administrarse tras la sesión de diálisis los días que corresponda, solo según las concentraciones
DP: dosis habitual × 1, con control seriado de la concentración
HDVVC: dosis habitual cada 24-72 h, con control seriado de la concentración

Información clave sobre control y seguridad

Véase el apartado introductorio sobre los aminoglucósidos. Los **picos** deben ser de 20 a 35 µg/ml, en tanto que los **mínimos** deben ser < 5 a 10 µg/ml. Las inyecciones i.m. de estreptomicina son con frecuencia dolorosas y es posible que en el sitio de inyección aparezcan masas calientes sensibles a la palpación. El fármaco también se administra por vía intravenosa.

Tobramicina

La actividad de la tobramicina contra ciertas cepas de algunas especies de *Acinetobacter* y de *P. aeruginosa* puede ser mayor que la de la gentamicina.

Dosis y administración

La pauta posológica diaria múltiple es de 1 a 1,7 mg/kg cada 8 h. Las concentraciones séricas pico y mínimo deben medirse una vez que el paciente esté en situación de equilibrio. Los **picos** séricos deben ser de 6 a 10 µg/ml para infecciones por

gramnegativos. Los **mínimos** han de ser < 1 µg/ml. La tobramicina también se puede administrar en dosis infrecuentes de 5 mg/kg. De 6 a 14 h después de la dosis inicial es necesario evaluar la concentración sérica de manera aleatoria. El intervalo de administración subsiguiente se ajusta en función de esta concentración aleatoria empleando un nomograma (v. fig. 20-1).

Dosis renal:

ClCr de 10 a 50 ml/min: de 1 a 1,7 mg/kg cada 24-48 h según las concentraciones

ClCr < 10 ml/min: de 1 a 1,7 mg/kg cada 48-72 h según las concentraciones

HD: de 0,5 a 1,7 mg/kg después de la sesión de diálisis los días que corresponda, solo según las concentraciones

DP: de 1 a 1,7 mg/kg, con control seriado de la concentración

HDVVC: de 1 a 1,7 mg/kg cada 24-48 h, con control seriado de la concentración

Información clave sobre control y seguridad

Véanse el epígrafe introductorio sobre los aminoglucósidos y el apartado sobre dosis y administración indicado anteriormente.

FLUOROQUINOLONAS

Las fluoroquinolonas son bien absorbidas por vía oral, con concentraciones séricas que se aproximan a las obtenidas por vía parenteral. Estos fármacos son activos contra las enterobacteriáceas, mientras que su actividad contra grampositivos es variable. Aunque desarrollan actividad contra SASM, esta opción ha de considerarse solamente cuando otros fármacos más tradicionales estén contraindicados o no sean activos. Las fluoroquinolonas desarrollan actividad contra patógenos causantes de infecciones respiratorias extrahospitalarias atípicos, si bien solo el moxifloxacino, el gemifloxacino y el levofloxacino se consideran fiables contra el neumococo.

Información clave sobre control y seguridad

Los principales efectos adversos de las fluoroquinolonas comprenden náuseas, trastornos del SNC (p. ej., somnolencia, cefalea, agitación y mareo, en especial en ancianos), exantema y fototoxicidad. Se debe indicar a los pacientes que empleen estos fármacos con precaución cuando realicen tareas que requieran mantenerse despierto o acciones coordinadas. También ha de evitarse el exceso de exposición a la luz solar.

Estos fármacos pueden producir **prolongación del intervalo QT** y no deben emplearse en pacientes con anomalías de la conducción en el ECG o bradicardia, en los que padezcan hipopotasemia no corregida y en los que estén siendo tratados con fármacos antiarrítmicos de las clases IA o III. Asimismo, se han de usar con precaución en pacientes que reciban fármacos que puedan ejercer efecto aditivo en la prolongación del intervalo QT (p. ej., eritromicina, antipsicóticos y antidepresivos tricíclicos [ATC]) y en

pacientes con trastornos proarrítimicos en curso (p. ej., bradicardia significativa e isquemia miocárdica aguda). Es necesario que los pacientes de riesgo sean sometidos a un estrecho seguimiento con ECG. En casos de disfunción hepática o que estén siendo tratados con otros fármacos hepatotóxicos, se ha de proceder a seguimiento de las PFH.

Las fluoroquinolonas no deben utilizarse como fármacos de rutina en pacientes mayores de 18 años ni en mujeres lactantes o embarazadas. Pueden provocar artropatía relacionada con la edad y deben suspenderse en pacientes que desarrollan dolor articular o tendinitis (habitualmente en el tendón de Aquiles), con posibilidad de rotura tendinosa.

Los antiácidos que contengan aluminio y magnesio, el sucralfato, el bismuto, el hierro, el calcio y el zinc orales y las fórmulas nutricionales enterales pueden afectar de manera significativa a la absorción de quinolonas orales cuando se administran de modo simultáneo. Se recomienda separar las dosis de fluoroquinolona oral de las de estos fármacos al menos de 2 a 6 h.

Ciprofloxacino

El ciprofloxacino presenta actividad *in vitro* contra una amplia variedad de aerobios gram-negativos, como las enterobacteriáceas, *P. aeruginosa* y otros patógenos distintos de enterobacteriáceas, aunque las resistencias están aumentando. El ciprofloxacino se considera el **antibiótico oral clínicamente más consolidado para el tratamiento de las infecciones por *P. aeruginosa*.** Sin embargo, es relativamente inactivo contra estreptococos y anaerobios, por lo que no se debe emplear en monoterapia contra las infecciones extrahospitalarias respiratorias, cutáneas o abdominales.

Dosis y administración

Para la mayor parte de las infecciones, se puede utilizar una dosis oral de 500 mg cada 12 h. En las infecciones más graves o complicadas, se suelen administrar hasta 750 mg cada 12 h. En la cistitis aguda no complicada han resultado satisfactorias dosis de 100 a 250 mg cada 12 h o de 500 mg cada día en formulación de liberación prolongada durante 3 días. La duración del tratamiento depende del tipo de infección y de su gravedad. La dosis i.v. habitual es de 400 mg cada 12 h. Para las infecciones más graves se han empleado dosis de 400 mg cada 8 h.

Dosis renal:

ClCr < 30 ml/min: 50 % de la dosis habitual

HD: de 200 a 250 mg cada 12 h, con administración de una de las dosis diarias después de la sesión de diálisis los días que corresponda

DP: de 200 a 250 mg cada 8 h

HDVVC: 400 mg cada 24 h

Información clave sobre control y seguridad

Véase el párrafo introductorio en el apartado dedicado a las fluoroquinolonas.

Gemifloxacino

La actividad del gemifloxacino contra *S. pneumoniae* es significativamente superior a la del ciprofloxacino y el levofloxacino y ligeramente mejor que la del moxifloxacino. Sin embargo, este fármaco no presenta una actividad fiable contra *P. aeruginosa* y solo está disponible en preparaciones orales, lo que limita su uso hospitalario.

Dosis y administración

La dosis habitual es de 320 mg p.o. cada 24 h.

Dosis renal:

ClCr de 10 a 50 ml/min: de 160 a 320 mg cada 24 h

ClCr < 10 ml/min: 160 mg cada 24 h

HD: 160 mg cada 24 h, con dosis diaria administrada después de la sesión de diálisis los días que corresponda

DP: 160 mg cada 24 h

HDVVC: de 160 a 320 mg cada 24 h

Información clave sobre control y seguridad

Véase el párrafo introductorio en el apartado dedicado a las fluoroquinolonas. El exantema cutáneo aparece en un 2,8 % de los pacientes, y en torno al 10 % de esos casos son graves. La incidencia del exantema cutáneo puede ser > 15 % en mujeres de menos de 40 años de edad que reciben tratamiento durante 10 días. Las mujeres en general, los pacientes de menos de 40 años y las mujeres posmenopáusicas sometidas a hormonoterapia restitutiva están expuestos a mayor riesgo de exantema.

Levofloxacino

La actividad del levofloxacino contra *S. pneumoniae* es superior a la del ciprofloxacino pero inferior a la del gatifloxacino y el moxifloxacino. Por otra parte, la actividad del levofloxacino contra *P. aeruginosa* es inferior a la del ciprofloxacino. El levofloxacino es activo contra *C. trachomatis* y puede ser un tratamiento alternativo de esta ITS.

Dosis y administración

La dosis recomendada habitual es de 500 mg i.v. o p.o. cada 24 h. Para infecciones complicadas de piel y estructuras cutáneas y para neumonías complicadas se han utilizado dosis de 750 mg cada 24 h.

Dosis renal:

ClCr de 20 a 49 ml/min: de 500 a 750 mg × 1 y, a continuación, de 250 a 500 mg cada 24 h

ClCr de 10 a 19 ml/min: de 500 a 750 mg × 1 y, a continuación, de 250 a 500 mg cada 48 h

HD: de 250 a 500 mg cada 48 h

DP: de 250 a 500 mg cada 48 h
HDVVC: 500 mg cada 48 h

Información clave sobre control y seguridad

Véase el párrafo introductorio en el apartado dedicado a las fluoroquinolonas.

Moxifloxacino

La actividad del moxifloxacino contra *S. pneumoniae* es mayor que la del ciprofloxacino y el levofloxacino. El moxifloxacino no ejerce en cambio actividad fiable contra *P. aeruginosa,* en tanto que despliega una actividad significativa contra anaerobios, como *B. fragilis,* y constituye una opción de monoterapia para ciertas infecciones abdominales. **No debe utilizarse en infecciones de las vías urinarias** (IVU), debido a su mínima excreción en orina.

Dosis y administración

La dosis habitual es de 400 mg cada 24 h. En pacientes con insuficiencia renal o en diálisis no son necesarios ajustes de dosis.

Información clave sobre control y seguridad

Véase el párrafo introductorio en el apartado dedicado a las fluoroquinolonas.

TETRACICLINAS Y GLICILCICLINAS

Doxiciclina

La doxiciclina es el tratamiento de elección para la mayoría de las infecciones por rickettsias, como la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas o la erliquiosis, y se usa para tratar infecciones por *Chlamydia, Mycoplasma,* sífilis y neumonía adquirida en la comunidad en régimen ambulatorio. El medicamento también puede ser activo contra algunas bacterias gram-negativas resistentes a múltiples fármacos, como ciertas cepas de *Acinetobacter* y *Klebsiella,* por lo que está justificada la realización de pruebas de sensibilidad contra dichas cepas.

Dosis y administración

La dosis habitual es de 100 mg p.o./i.v. cada 12 h. En pacientes con insuficiencia renal o en diálisis no son necesarios ajustes de dosis.

Información clave sobre control y seguridad

Los trastornos digestivos y la fotosensibilidad son efectos secundarios frecuentes, y también se registran casos de úlcera esofágica, insuficiencia hepática y seudotumor cerebral. **La doxiciclina no debe administrarse a niños, ya que puede inducir cambio**

de color del esmalte dental. En ocasiones, la absorción de doxiciclina se ve reducida por la administración simultánea de iones metálicos polivalentes (p. ej., magnesio, aluminio o hierro). La doxiciclina oral se toma con un vaso de agua entero para disminuir la posibilidad de úlcera esofágica. El fármaco pertenece a la **categoría de embarazo D,** por lo que su uso durante la gestación debe evitarse. Igualmente, está contraindicado en madres lactantes, puesto que se distribuye a través de la leche materna.

Minociclina

La minociclina se emplea en el tratamiento clínico de acné, nocardiosis, lepra e infección por *Mycobacterium marinum.* También es activa contra algunas bacterias gramnegativas resistentes a múltiples fármacos, como ciertas cepas de *Acinetobacter, Klebsiella* y *Stenotrophomonas,* por lo que está justificada la realización de pruebas de sensibilidad contra dichas cepas.

Dosis y administración

La dosis habitual es de 200 mg p.o./i.v. × 1 y, a continuación, 100 mg p.o./i.v. cada 12 h. En pacientes con insuficiencia renal o en diálisis no son necesarios ajustes de dosis.

Información clave sobre control y seguridad

Los trastornos vestibulares son más habituales con minociclina que con otras tetraciclinas. Los trastornos digestivos y la fotosensibilidad son efectos secundarios frecuentes, y también se registran casos de úlcera esofágica, insuficiencia hepática y seudotumor cerebral. La minociclina no debe administrarse a niños, ya que puede inducir cambio de color del esmalte dental. En ocasiones, la absorción de minociclina se ve reducida por la administración simultánea de iones metálicos polivalentes (p. ej., magnesio, aluminio o hierro). La minociclina oral se toma con un vaso de agua entero para disminuir la posibilidad de úlcera esofágica. El fármaco pertenece a la **categoría de embarazo D,** por lo que su uso durante la gestación debe evitarse. Igualmente, está contraindicado en madres lactantes, puesto que se distribuye a través de la leche materna.

Tigeciclina

La tigeciclina es un antibiótico del grupo de las **glicilciclinas,** aprobado por la FDA de Estados Unidos para el tratamiento de infecciones abdominales y de piel/estructuras cutáneas, así como de neumonías adquiridas en la comunidad. El fármaco no tiene actividad contra *P. aeruginosa* y se ha demostrado **ineficaz contra la neumonía asociada al respirador** (NAR). También se ha relacionado con bacteriemias interrecurrentes, posiblemente debido a sus bajas concentraciones en sangre. Recientemente, la tigeciclina también se ha vinculado a **aumento de mortalidad por cualquier causa en ensayos clínicos en fases 3 y 4.** La sensibilidad *in vitro* a este fármaco debe documentarse, puesto que se han comunicado casos de cepas no sensibles.

Dosis y administración

La dosis habitual es de 100 mg × 1 y, a continuación, de 50 mg cada 12 h. La dosis se reduce a 100 mg × 1 y, a continuación, a 25 mg cada 12 h en caso de insuficiencia hepática grave. En pacientes con insuficiencia renal o en diálisis no son necesarios ajustes de dosis.

Información clave sobre control y seguridad

Los efectos adversos más frecuentes son náuseas y vómitos, diarrea y cefalea. También se dan casos de disfunción hepática y pancreatitis. Los pacientes alérgicos a las tetraciclinas pueden experimentar reacciones alérgicas cruzadas con tigeciclina. La tigeciclina no debe administrarse a niños, ya que puede inducir cambio de color del esmalte dental. El fármaco pertenece a la **categoría de embarazo D,** por lo que su uso durante la gestación debe evitarse. Igualmente, está contraindicado en madres lactantes, puesto que es probable que se distribuya a través de la leche materna.

OTROS ANTIBACTERIANOS

Nitrofurantoína

La nitrofurantoína es un antibiótico oral de utilidad en las IVU no complicadas. Se trata de un fármaco que ha experimentado un modesto resurgir, ya que **con frecuencia es activo contra enterococos** y ***E. coli* resistentes a otros fármacos.** Presenta actividad mínima contra *P. aeruginosa, Serratia* o *Proteus.* La nitrofurantoína no se ha de emplear para tratar la pielonefritis o cualquier otra infección sistémica, debido a su **escasa disponibilidad sisté-mica.**

Dosis y administración

La dosis habitual es de 50 a 100 mg cuatro veces al día en macrocristales y de 100 mg cada 12 h en formulación de liberación dual. Su uso debe evitarse en pacientes con ClCr < 60 ml/min, ya que no alcanzan concentraciones urinarias adecuadas y están expuestos a mayor riesgo de reacciones adversas.

Información clave sobre control y seguridad

Pueden desarrollarse neuropatía periférica, reacciones pulmonares, hepatotoxicidad, anemia hemolítica, orina marrón y exantema. El probenecid y la sulfinpirazona tienden a reducir la eficacia de la nitrofurantoína al disminuir su eliminación renal. Los antiácidos de trisilicato de magnesio atenúan en ocasiones la absorción de nitrofurantoína. Aunque esta se ha empleado como tratamiento depresor de las IVU, conviene evitar esta práctica, ya que **el tratamiento prolongado se asocia a síndromes pulmonares crónicos, potencialmente mortales.** Aunque el fármaco está incluido en la **categoría de embarazo B,** su uso debe eludirse en embarazadas a término o cuando el parto es inminente, dado el

riesgo de hemólisis. También está contraindicado en niños < 1 mes, igualmente por riesgo de hemólisis. El fármaco se distribuye a través de la leche materna.

Trimetoprima-sulfametoxazol

Trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX) es un antibiótico de combinación (i.v. o p.o.) con un cociente de 1:5 de TMP a SMX. Este medicamento combinado suele aplicarse en **IVU no complicadas** y es el **tratamiento de elección de la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (NP) y de las infecciones por *Nocardia* y *S. maltophilia.*** Numerosas cepas de SARM son sensibles a TMP-SMX, aunque el fármaco no presenta actividad fiable contra *Streptococcus pyogenes,* por lo que, en consecuencia, debe evitarse en el tratamiento de la celulitis no complicada.

Dosis y administración

La dosis habitual es de 160 mg de TMP/800 mg de SMX cada 12 h. Para la NP y otras infecciones sistémicas graves la dosis es de 15 (mg/kg)/día, basados en el componente de TMP.

Dosis renal:

ClCr de 10 a 50 ml/min: dosis habitual cada 12 h

ClCr < 10 ml/min: dosis habitual cada 24 h

HD: dosis habitual cada 24 h, con una de las dosis diarias administrada después de la sesión de diálisis los días que corresponda

DP: dosis habitual cada 24 h

HDVVC: de 2,5 a 10 mg/kg cada 12 h

Información clave sobre control y seguridad

Los trastornos digestivos, las reacciones de hipersensibilidad y las anomalías hematológicas son efectos secundarios comunes. También se pueden producir cefalea, hepatitis, nefritis intersticial, hiperpotasemia y uropatía obstructiva. TMP-SMX causa en ocasiones «seudoinsuficiencia» renal, por **competencia de la creatinina sérica por la secreción tubular.** Las elevaciones aisladas de la creatinina sérica, en ausencia de alteración de otros parámetros de la función renal, han de incrementar el nivel de sospecha de este efecto. TMP-SMX puede aumentar el efecto hipoprotrombinémico de la warfarina. El fármaco también potencia la actividad de la fenitoína y los hipoglucemiantes orales. El TMP-SMX oral se ha de administrar con un vaso de agua entero a fin de reducir la probabilidad de cristaluria. Esta combinación pertenece a la **categoría de embarazo C,** por lo que debe evitarse siempre que sea posible durante la gestación, particularmente durante el tercer trimestre, con el fin de minimizar la posibilidad de querníctero. Se distribuye a través de la leche materna, por lo que no se utiliza en madres lactantes, en especial si son < 2 meses. Cuando existan dudas sobre la pauta posológica de TMP-SMX, se puede proceder a controlar las concentraciones del fármaco. Las concentraciones séricas pico propuestas de TMP y SMX son de 5 a 15 y de 100 a 150 µg/ml,

respectivamente. Los valores sugeridos para las concentraciones séricas mínimas para TMP y SMX son de 2 a 8 y de 75 a 120 µg/ml, respectivamente.

Clindamicina

La clindamicina presenta un espectro predominante de grampositivos similar al de la eritromicina, que incluye **actividad contra la mayor parte de los anaerobios,** entre ellos *B. fragilis.* También presenta **actividad contra la mayoría de los aislamientos de SARM extrahospitalarios** y resulta útil para el tratamiento de las infecciones menores o moderadas causadas por este microorganismo. La clindamicina se emplea igualmente contra la toxoplasmosis, en combinación con pirimetamina, y contra la NP, en combinación con prima-quina, habitualmente en pacientes alérgicos a las sulfamidas. El metronidazol se utiliza con más frecuencia para infecciones intraabdominales, debido a su mayor actividad contra *B. fragilis* en relación a la clindamicina.

Dosis y administración

La dosis habitual es de 150 a 450 mg p.o. cada 6-8 h o de 300 a 900 mg i.v. cada 8 h. En pacientes con insuficiencia renal o en diálisis no son necesarios ajustes de dosis.

Información clave sobre control y seguridad

Pueden registrarse trastornos digestivos (entre ellos **colitis** por *Clostridium difficile*), elevaciones en las PFH, reacciones en el sitio de punción i.v. (en las intervenciones i.v.) y exantema. En ocasiones, la clindamicina potencia la actividad de los bloqueantes neuromusculares y es conveniente utilizarla con precaución en este contexto.

Metronidazol

El metronidazol es más activo contra anaerobios gramnegativos que contra anaerobios gram-positivos, aunque desarrolla actividad contra *C. difficile* y *Clostridium perfringens.* **Se emplea en monoterapia en el tratamiento de la colitis por *C. difficile*** y la vaginosis bacteriana. También es utilizado habitualmente en combinación con otros antibióticos para tratar infecciones intraabdominales y abscesos cerebrales, así como infecciones por *Giardia, Entamoeba histolytica* y *Trichomonas vaginalis.*

Dosis y administración

La dosis habitual es de 250 a 500 mg p.o./i.v. cada 6-12 h. En ocasiones se recurre a una sola dosis de 2 000 mg para tratar la tricomoniasis. Se recomienda la reducción de la dosis en caso de insuficiencia hepática grave. En pacientes con insuficiencia renal o en diálisis no son necesarios ajustes de dosis.

Información clave sobre control y seguridad

Es posible que se produzcan trastornos digestivos (p. ej., náuseas, vómitos, diarrea y disgeusia), **reacciones de tipo disulfiram** al alcohol y alteraciones leves del SNC

(cefalea, agitación). En ocasiones poco habituales se registran convulsiones y neuropatía periférica. El metronidazol puede aumentar los efectos procoagulantes de la warfarina. La administración simultánea de metronidazol y disulfiram causa a veces psicosis y confusión, por lo que debe evitarse. Asimismo, **no se debe ingerir alcohol** mientras se está tomando metronidazol, ni de 1 a 3 días después de la última dosis del fármaco, a fin de prevenir la reacción de tipo disulfiram.

Vancomicina

La vancomicina proporciona una útil actividad contra los patógenos grampositivos más importantes, tales como estreptococos, enterococos, SARM y neumococos resistentes a otros fármacos. Se considera **fármaco de elección para el tratamiento empírico de la infección por SARM sospechada y se mantiene como pilar del abordaje terapéutico de las infecciones por grampositivos en pacientes alérgicos a los β-lactámicos.** La sensibilidad *in vitro* a este medicamento debe documentarse, ya que se han comunicado casos de cepas no sensibles.

Dosis y administración

La dosis habitual de vancomicina es de 15 mg/kg del peso corporal real por vía i.v. cada 12 h. Es conveniente limitar las dosis diarias de vancomicina a valores inferiores a 4 g/día, ya que dosis superiores hacen aumentar el riesgo de **nefrotoxicidad.**

Dosis renal:

ClCr de 10 a 50 ml/min: 15 mg/kg cada 24-96 h según las concentraciones

ClCr < 10 ml/min: 15 mg/kg cada 96-168 h según las concentraciones

HD: 15 mg/kg después de la diálisis, con administración de una nueva dosis cuando la concentración cae por debajo de 15 µg/ml

DP: 15 mg/kg, con administración de una nueva dosis cuando la concentración cae por debajo de 15 µg/ml

HDVVC: 15 mg/kg cada 24 h, con estrecho seguimiento de la concentración sérica y ajuste de la dosis

Información clave sobre control y seguridad

Los principales efectos secundarios de la vancomicina son la **flebitis** y el **exantema.** También se registran **ototoxicidad y nefrotoxicidad,** y la administración concurrente de fármacos potencialmente nefrotóxicos u ototóxicos puede potenciar tales efectos. Asimismo, son posibles efectos adversos como la leucopenia y el llamado **síndrome del hombre rojo** (rubefacción de la parte superior del cuerpo al administrar con rapidez el fármaco).

El control de las concentraciones séricas está indicado en aquellos pacientes en los que se prevé un tratamiento ≥ 5 días. Las **concentraciones mínimas se han de determinar una o dos veces por semana.** Los pacientes que experimentan rápidos cambios de la función renal pueden requerir controles más frecuentes de la concentración

sérica. La creatinina sérica también se ha de evaluar periódicamente, con el fin de establecer la idoneidad de la dosis. Por otra parte, se ha de interrogar a los pacientes sobre posibles trastornos de la audición. **Las dosis se ajustan de modo que la concentración mínima se mantenga entre 10 y 20 µg/ml.** Las concentraciones mínimas < 10 µg/ml se consideran subterapéuticas, en tanto que las > 20 µg/ml y las dosis diarias > 4 g parecen asociarse a mayor nefrotoxicidad.

Linezolid

El linezolid presenta un amplio espectro de actividad contra bacterias grampositivas, entre las que se cuentan estreptococos, SASM, SARM, estafilococos coagulasa-negativos y enterococos (comprendidos los enterococos resistentes a la vancomicina [ERV]). Se ha revelado como la opción preferente para el tratamiento de la neumonía intrahospitalaria (NIH) y la NAR causadas por SARM. También resulta singularmente activo contra algunas micobacterias y *Nocardia.* El fármaco se ha asociado a una mayor mortalidad en el tratamiento de la bacteriemia relacionada con una vía i.v., por lo que debe evitarse en ese contexto. La sensibilidad *in vitro* a este fármaco debe documentarse, ya que se han comunicado casos de cepas no sensibles.

Dosis y administración

La dosis recomendada es de 600 mg i.v. o p.o. cada 12 h. En pacientes con insuficiencia renal o en diálisis no son necesarios ajustes de dosis.

Información clave sobre control y seguridad

La **trombocitopenia** es frecuente en pacientes que reciben ciclos > 2 semanas. También se han referido casos de **mielodepresión** (anemia, leucopenia y pancitopenia). Estos parámetros hematológicos pueden recuperar los valores previos al tratamiento tras la suspensión del fármaco. En ocasiones se producen **acidosis láctica** o **neuropatía periférica y óptica** (en especial con uso a largo plazo). El linezolid es un inhibidor de la monoaminooxidasa no selectivo y reversible. Conviene evitar el consumo de cantidades elevadas de tiramina en la dieta mientras se está tomando linezolid, con el fin de prevenir elevaciones de la presión arterial. El linezolid también presenta **potencial de interacción con fármacos adrenérgicos y serotoninérgicos,** lo que da lugar a un incremento reversible de la respuesta presora a fármacos, como la dopamina o la epinefrina, y del riesgo de síndrome de la serotonina en pacientes sometidos a tratamiento simultáneo con fármacos serotoninérgicos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y los ATC. En pacientes tratados con linezolid se ha de obtener un HC semanal. Ello resulta especialmente importante en pacientes tratados con el fármaco durante > 2 semanas, en los que presentan mielodepresión previa y en aquellos que reciben de manera simultánea inductores de depresión de médula ósea. Se ha de proceder igualmente a un seguimiento prospectivo de los perfiles farmacológicos para detectar posibles interacciones entre fármacos.

Daptomicina

La daptomicina, un antibiótico **lipopeptídico,** presenta un amplio espectro de actividad contra bacterias grampositivas, como estreptococos, SASM, SARM y enterococos, incluidos los ERV. Es una opción viable para la bacteriemia y la endocarditis por *S. aureus* y también se ha erigido como **fármaco de elección para el tratamiento de las infecciones por ERV graves.** La sensibilidad *in vitro* a este fármaco debe documentarse, puesto que se han comunicado casos de cepas no sensibles. La daptomicina es fijada por el surfactante pulmonar, por lo que no debe emplearse en el tratamiento de la neumonía.

Dosis y administración

La dosis habitual es de 4 a 6 mg/kg i.v. cada 24 h. Se han usado dosis más altas, aunque no están actualmente aprobadas por la FDA.

Dosis renal:

ClCr < 30 ml/min: de 4 a 8 mg/kg cada 48 h

HD: de 4 a 8 mg/kg después de cada sesión regular de diálisis

DP: de 4 a 8 mg/kg cada 48 h

HDVVC: 8 mg/kg cada 48 h

Información clave sobre control y seguridad

Pueden registrarse elevaciones de la creatina fosfocinasa (CPK), así como dolor muscular y debilidad, lo que hace necesario un seguimiento basal y seriado (semanal) de la CPK. La administración del fármaco debe interrumpirse en pacientes con miopatía no explicada y CPK > 1 000 U/l y en pacientes sin síntomas musculares con CPK > 2 000 U/l. La daptomicina se ha asociado recientemente a neumonía eosinófila, y el desarrollo de síntomas pulmonares de nueva aparición debe levantar sospechas de posible presencia de este efecto adverso. El tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa en combinación con daptomicina puede aumentar el riesgo de miopatía y ha de evitarse siempre que sea posible. El uso combinado de daptomicina e inhibidores de la HMG-CoA reductasa requiere un control más frecuente de la CPK.

Telavancina

La telavancina es un antibiótico **lipoglucopeptídico** con **amplio espectro de actividad contra bacterias grampositivas,** tales como estreptococos, SASM, SARM y *S. aureus* con resistencia intermedia a la vancomicina heterorresistente. El fármaco no presenta actividad fiable contra ERV o *S. aureus* resistente a la vancomicina. En cambio, es eficaz en infecciones complicadas de piel y estructuras cutáneas, así como contra la NIH y la NAR. En informes ocasionales se ha referido su eficacia contra bacteriemia, infecciones óseas y articulares y endocarditis.

Dosis y administración

La dosis habitual es de 10 mg/kg cada 24 h.

Dosis renal:

ClCr de 30 a 50 ml/min: 7,5 mg/kg cada 24 h

ClCr de 10 a 29 ml/min: 10 mg/kg cada 24 h

ClCr < 10 ml/min: recomendaciones específicas no disponibles

HD: recomendaciones específicas no disponibles, aunque se ha empleado una dosis de 10 mg/kg después de cada sesión regular de diálisis en un régimen de tres sesiones semanales

DP/HDFVVC (hemodiafiltración venovenosa continua): recomendaciones específicas no disponibles

Información clave sobre control y seguridad

Los efectos adversos más frecuentes son náuseas y vómitos, alteraciones del gusto y orina espumosa. También se han dado casos de nefrotoxicidad, por lo que está justificado el seguimiento regular de la creatinina sérica. Cada dosis debe administrarse durante 1 h para prevenir el síndrome del hombre rojo. El fármaco también se asocia a prolongación escasa del intervalo QTc, lo que obliga a mantener precauciones ante el uso combinado con otros fármacos que puedan prolongar dicho intervalo e indica la necesidad de evitar el uso de telavancina en pacientes con trastornos cardíacos subyacentes asociados a riesgo de arritmias ventriculares. El fármaco induce, además, interferencias en las pruebas analíticas, prolongando de modo ficticio el tiempo de protrombina, el índice internacional normalizado, el tiempo de tromboplastina parcial activado, el tiempo de coagulación activado o las pruebas de factor Xa basadas en la coagulación. Estos valores han de obtenerse inmediatamente antes de la siguiente dosis de telavancina, o en las 6 h anteriores a ella, a fin de minimizar la probabilidad de que se produzcan interferencias. Los pacientes alérgicos a la vancomicina pueden experimentar reacciones alérgicas cruzadas a la telavancina.

Quinupristina-dalfopristina

La combinación quinupristina-dalfopristina tiene actividad contra numerosos **grampositivos resistentes a los antibióticos,** como SARM, *E. faecium* y *S. pneumoniae* resistente a múltiples fármacos. Por el contrario, su actividad es mínima contra *Enterococcus faecalis.* La sensibilidad *in vitro* a este fármaco debe documentarse, puesto que se han comunicado casos de cepas no sensibles.

Dosis y administración

La dosis recomendada es de 7,5 mg/kg i.v. cada 8-12 h. Se recomienda reducir la dosis en la insuficiencia hepática grave. En pacientes con insuficiencia renal o en diálisis no son necesarios ajustes de dosis.

Información clave sobre control y seguridad

Los principales efectos adversos son artralgias y mialgias (frecuentes y que a menudo obligan a suspender el tratamiento), dolor en el sitio de punción i.v., tromboflebitis (habitual con administración a través de una vena periférica) y elevación de las PFH. La combinación quinupristina-dalfopristina es un significativo inhibidor de la CYP3A4 y puede inducir aumento de las concentraciones séricas de los fármacos metabolizados por esa enzima, como carbamazepina, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, ciclosporina, tacrolimús, midazolam, triazolam, antagonistas del calcio y, probablemente, otros muchos.

Colistina

La colistina es un antibiótico **polipeptídico** bactericida que actúa atacando la membrana celular de las bacterias gramnegativas. Su uso ha experimentado una importante expansión en el tratamiento de **infecciones por bacilos gramnegativos resistentes a múltiples fármacos** (excepto *Proteus, Serratia, Providencia* y *Burkholderia*). No obstante, la colistina **solo debe administrarse bajo guía de un profesional clínico experto,** ya que su uso parenteral da lugar a significativos efectos secundarios sobre el SNC y a potencial nefrotoxicidad. La colistina inhalada es mejor tolerada, causando apenas una ligera irritación de las vías respiratorias superiores, y tiene cierta eficacia como tratamiento complementario contra *P. aeruginosa.* El fármaco **no es activo contra bacterias grampositivas.**

Dosis y administración

La dosis habitual de colistina i.v. es de 2,5 a 5 (mg/kg)/día fraccionados en dos a cuatro dosis, con una dosis máxima de 5 (mg/kg)/día. La dosis habitual de colistina inhalada es de 75 a 150 mg inhalados dos o tres veces al día.

Dosis renal:

ClCr de 50 a 80 ml/min: de 2,5 a 3,8 (mg/kg)/día fraccionados cada 12 h

ClCr de 10 a 49 ml/min: 2,5 (mg/kg)/día fraccionados cada 12 h

ClCr < 10 ml/min: 1,5 mg/kg cada 36 h

HD: 2 mg/kg después de cada sesión de diálisis

DP: de 0,75 a 1,5 (mg/kg)/día

HDVVC: 2,5 mg/kg cada 48 h

Información clave sobre control y seguridad

La nefrotoxicidad, la neurotoxicidad (parestesias, bloqueo neuromuscular) y **las reacciones de hipersensibilidad** son los efectos adversos más comunes y requieren un cuidadoso seguimiento durante el tratamiento. La creatinina sérica ha de valorarse a diario al principio y a intervalos regulares más tarde, durante todo el transcurso del tratamiento. Lo idóneo es evitar la coadministración de colistina y aminoglucósidos y otros posibles nefrotóxicos o bloqueantes neuromusculares, dada la posible potenciación de la toxicidad.

Rifaximina

La rifaximina es un **fármaco antibacteriano no sistémico** oral, activo contra cepas enterotoxígenas y enteroagregantes de *E. coli.* No ha demostrado eficacia en el tratamiento de infecciones digestivas por *Campylobacter jejuni,* especies de *Salmonella* o *Shigella.*

Dosis y administración

La dosis habitual es de 200 mg p.o. tres veces al día durante 3 días.

Información clave sobre control y seguridad

Pueden producirse trastornos digestivos y reacciones de hipersensibilidad (exantema y urticaria). La rifaximina no presenta ninguna interacción farmacológica *in vivo* debido a su falta de absorción sistémica. Está clasificada en la **categoría de embarazo C.**

FÁRMACOS ANTIMICOBACTERIANOS

Etambutol

El etambutol se usa principalmente en el tratamiento de la TB y de la infección por CMA.

Dosis y administración

Véase la tabla 20-2.

Dosis renal:
ClCr de 10 a 50 ml/min: dosis cada 24-36 h
ClCr < 10 ml/min: dosis cada 48 h
HD: de 15 a 20 mg/kg después de cada diálisis
DP: de 15 a 20 mg/kg cada 48 h
HDVVC: de 15 a 20 mg/kg cada 24-36 h

Información clave sobre control y seguridad

El principal efecto adverso del etambutol es una **neuritis óptica dependiente de la dosis,** que puede manifestarse unilateral o bilateralmente con percepción reducida del rojo/verde, disminución de la agudeza visual y defectos del campo visual. Antes de iniciar el tratamiento, los pacientes que reciben etambutol han de someterse a pruebas de agudeza visual y percepción del color. La visión debe valorarse con periodicidad mensual, con evaluación de ambos ojos por separado. No se recomienda en niños cuya agudeza visual no pueda ser sometida a seguimiento.

Isoniazida

La isoniazida (INH) constituye la base para el tratamiento y la prevención de la TB. Tanto el CMA como *M. marinum* son resistentes al fármaco.

Dosis y administración

Para el tratamiento de la infección por *Mycobacterium tuberculosis,* la dosis recomendada es de 5 mg/kg hasta una dosis máxima de 300 mg/día. Para los regímenes de tratamiento dos veces por semana la dosis aconsejada es de 15 (mg/kg)/dosis hasta un máximo de 900 mg/ dosis. En pacientes con insuficiencia renal o en diálisis no son necesarios ajustes de dosis. El fármaco debe **evitarse en caso de hepatopatía grave.** En formas leves de insuficiencia hepática en ocasiones está justificada la reducción de la dosis.

Información clave sobre control y seguridad

La incidencia de la **hepatitis por isoniazida aumenta con la edad y con el consumo de alcohol.** Pueden observarse elevaciones de las transaminasas, aunque generalmente **no es necesaria la interrupción de la medicación, a no ser que los niveles de transaminasas sean de tres a cinco veces mayores que el límite superior de la normalidad.** Al comienzo del tratamiento y con periodicidad mensual, se han de realizar PFH en los pacientes tratados con isoniazida. En ellos han de evaluarse posibles signos y síntomas de toxicidad hepática, tales como debilidad, ictericia, orina oscura, pérdida de apetito, náuseas y vómitos. La hepatotoxicidad de la isoniazida aumenta en ocasiones con administración concurrente de rifampicina.

TABLA 20-2 DOSIFICACIÓN DE ETAMBUTOL

Intervalo de administración (mg/kg)	Intervalo de peso (kg)		
	40-55 (mg)	56-75 (mg)	76-90 (mg)
mg diarios	800	1200	1600[a]
mg en tres veces/semana	1200	2000	2400[a]
mg en dos veces/semana	2000	2800	4000[a]

[a]Dosis máxima con independencia del peso corporal.

Con el uso de isoniazida también es posible que se desarrollen **neuritis periférica y óptica,** por lo que es necesario proceder a observación para detectar evidencias de este tipo de efectos (p. ej., entumecimiento, cosquilleo, escozor, dolor en manos y pies, visión borrosa o pérdida de visión). Tales efectos se dan más frecuentemente en pacientes con acetilación lenta, diabetes o nutrición inadecuada. La administración concurrente de **piridoxina** (vitamina B_6), en dosis de 25 a 50 mg p.o. cada día, ayuda a evitar estas reacciones. Otros posibles efectos adversos de la isoniazida son reacciones de hipersensibilidad (p. ej., fiebre y exantema), reacciones hematológicas (p. ej.,

agranulocitosis, eosinofilia, trombocitopenia y anemia), síntomas artríticos, encefalitis y convulsiones. La isoniazida ejerce un efecto inhibidor directo sobre la dopa descarboxilasa periférica y central y puede acentuar los síntomas parkinsonianos en pacientes tratados con levodopa. La isoniazida se distribuye a través de la leche materna. Se han de controlar los posibles efectos adversos en lactantes amamantados por madres tratadas con isoniazida.

Pirazinamida

La pirazinamida (PZA) se emplea clínicamente para el tratamiento de la TB y se caracteriza por su capacidad de reducir los regímenes terapéuticos hasta los 6 meses.

Dosis y administración

Véase la tabla 20-3.

Dosis renal:

ClCr de 10 a 50 ml/min: dosis habitual cada 24 h

ClCr < 10 ml/min: dosis habitual cada 24-48 h

HD: de 25 a 30 mg/kg tres veces por semana después de la diálisis

DP: dosis habitual cada 24 h

HDVVC: dosis habitual cada 24 h

Información clave sobre control y seguridad

Un posible efecto adverso grave de este fármaco es la **hepatotoxicidad,** manifestada con elevación de las aminotransferasas séricas, ictericia, hepatitis, fiebre, anorexia, malestar general, dolor a la palpación del hígado, orina, cambios de color en orina y/o heces o prurito. Según parece, la hepatotoxicidad se relaciona con la dosis y puede producirse en cualquier momento del tratamiento. Los pacientes con disfunción hepática o factores de riesgo de hepatopatía crónica (p. ej., hepatitis A o B previa, esteatosis hepática, consumo de alcohol o drogas por vía parenteral o uso de otros fármacos asociados a lesión hepática) están expuestos a un mayor nivel de riesgo. La pirazinamida produce además hiperuricemia, por inhibición de la excreción renal del ácido úrico, y, en consecuencia, su uso debe evitarse en pacientes con gota aguda. Se ha referido que, entre los pacientes que toman este fármaco, se registra poliartralgia no gotosa en hasta un 40 % de los casos. Antes del comienzo del tratamiento es necesario realizar PFH basales y determinar la concentración de ácido úrico. Estas pruebas analíticas se repiten a intervalos periódicos o si aparecen signos o síntomas de efectos adversos durante el tratamiento.

TABLA 20-3 DOSIFICACIÓN DE PIRAZINAMIDA

Intervalo de administración (g/kg)	Intervalo de peso (kg)		
	40-55 (g)	56-75 (g)	76-90 (g)
g diarios	1	1,5	2[a]
g en tres veces/semana	1,5	2,5	3[a]
g en dos veces/semana	2	3	4[a]

[a]Dosis máxima con independencia del peso corporal.

Rifampicina

La rifampicina (RIF) es activa *in vitro* contra numerosas especies de micobacterias, como *M. tuberculosis, Mycobacterium bovis, M. marinum, Mycobacterium kansasii* y ciertas cepas de *Mycobacterium fortuitum, M. avium, Mycobacterium intracellulare* y *Mycobacterium leprae.* El fármaco también exhibe actividad *in vitro* contra muchas bacterias grampositivas, entre las que se cuentan *S. aureus* y *Bacillus anthracis.* Igualmente despliega actividad *in vitro* contra algunas bacterias gramnegativas como *Neisseria meningitidis, H. influenzae, Brucella melitensis* y *L. pneumophila.*

Dosis y administración

La dosis habitual de rifampicina para tratar la TB es de 600 mg una vez al día i.v. o p.o. 600 mg dos veces por semana como parte de un tratamiento con múltiples fármacos. Una pauta de 600 a 900 mg/día en dosis fraccionadas se recomienda para el **uso sinérgico de rifampicina en el tratamiento de la endocarditis por infección estafilocócica de válvulas protésicas.** En pacientes con insuficiencia renal o en diálisis no son necesarios ajustes de dosis. Puede considerarse el ajuste de la dosis en la insuficiencia hepática grave.

Información clave sobre control y seguridad

Los efectos adversos más frecuentes de la rifampicina son los trastornos digestivos. El fármaco también induce elevaciones en las PFH. Se han comunicado casos de **hepatitis** y muertes asociadas a ictericia en pacientes con hepatopatía preexistente o en los tratados con fármacos hepatotóxicos concurrentes. Asimismo, se han referido lesiones hepáticas graves en pacientes que recibían rifampicina en combinación con pirazinamida para el tratamiento de las infecciones de TB latentes. Otros fármacos hepatotóxicos potencian la toxicidad hepática de la rifampicina, por lo que deben emplearse con precaución. Las PFH se han de realizar antes del tratamiento, repitiéndolas periódicamente en el curso del abordaje terapéutico, con el fin de evaluar la hepatotoxicidad. Ello es particularmente importante en pacientes tratados con otros fármacos con toxicidad para el hígado.

La rifampicina también causa trombocitopenia, leucopenia, anemia hemolítica, hemólisis, hemoglobinuria y disminución de las concentraciones de hemoglobina. Se han registrado, por otra parte, reacciones de hipersensibilidad caracterizadas por un síndrome de tipo gripal, así como casos de insuficiencia renal. Se han comunicado pocos casos de edema en cara y extremidades, hipotensión y shock. Otro trastorno asociado a la rifampicina es la coloración rojo-anaranjada de fluidos corporales, como orina, esputo, sudor y lágrimas. Esto último da lugar en ocasiones a tinción permanente de las lentes de contacto. En un reducido número de pacientes se ha referido un síndrome lúpico de origen farmacológico caracterizado por malestar general, mialgias, artritis y edema periférico. Se debe advertir a los pacientes que tomen las dosis de rifampicina con el estómago vacío, 1 h antes o 2 h después de las comidas o de tomar antiácidos. No obstante, cuando el fármaco produce trastornos digestivos es posible tomarlo con una pequeña cantidad de alimento.

La rifampicina es un **potente inductor del citocromo P4503A4,** así como de 1A2, 2C9, 2C18, 2C19 y 2D6. Se observan reducciones de las concentraciones plasmáticas cuando se administran ciertos antagonistas del calcio, metadona, digitálicos, ciclosporina, corticoesteroides, anticoagulantes orales, haloperidol, teofilina, barbitúricos, cloranfenicol, fármacos antifúngicos azólicos, anticonceptivos hormonales orales o sistémicos, diversas benzodiazepinas, enalapril, algunos betabloqueantes, doxiciclina, levotiroxina, nortriptilina, tacrolimús, inhibidores de la proteasa e inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos. Antes de comenzar el tratamiento con rifampicina es, pues, necesario proceder a una cuidadosa valoración del perfil de la medicación del paciente, con el fin de detectar posibles interacciones farmacológicas.

FÁRMACOS ANTIFÚNGICOS

PREPARADOS DE AMFOTERICINA B

La amfotericina B muestra actividad contra una amplia diversidad de hongos, incluidos levaduras y mohos. Se observa actividad *in vitro* contra especies de *Aspergillus, Blastomyces dermatitidis, Coccidioides immitis, Cryptococcus neoformans, Histoplasma capsulatum, Paracoccidioides brasiliensis* y la mayoría de las especies de *Candida.* Se han registrado valores elevados de concentración inhibidora mínima y se han observado resistencias clínicas en *Pseudallescheria boydii,* especies de *Fusarium, Candida lusitaniae,* especies de *Trichosporon* y, ocasionalmente, en ciertos aislamientos de *Candida krusei, Candida glabrata* y especies de *Aspergillus.* El fármaco se encuentra disponible en su formulación convencional de desoxicolato y tiene tres formulaciones lipídicas, diseñadas para minimizar los efectos tóxicos preservando la eficacia terapéutica de la amfotericina B.

Entre los **efectos secundarios relacionados con la infusión** se cuentan fiebre, escalofríos moderados o intensos, dolores generalizados, náuseas, vómitos y cefalea. El

tratamiento previo con ácido acetilsalicílico, ibuprofeno y paracetamol puede atenuar la respuesta. La petidina se utiliza para tratar los escalofríos, aunque resulta ineficaz como profilaxis y debe emplearse con precaución en pacientes con deterioro de la función renal. Los antihistamínicos también resultan a veces de utilidad por su acción sedante. Otros efectos adversos relacionados con la infusión son hipotensión, hipotermia y bradicardia. En el sitio de infusión es posible, asimismo, el desarrollo de tromboflebitis.

Al principio del tratamiento se registran disminuciones de la TFG, que llegan a afectar hasta al 80 % de los pacientes. La función renal puede normalizarse, aunque en algunos casos tarda meses. Esta forma de nefrotoxicidad se previene mediante carga de sodio. En tal contexto se han usado pre-y posthidratación con solución salina isotónica (de 500 a 1 000 ml). Otra reacción es la toxicidad tubular, que se manifiesta como **hipopotasemia, hipomagnesemia y acidosis tubular renal.** Los fármacos nefrotóxicos (p. ej., aminoglucósidos, ciclosporina, tacrolimús y pentamidina) pueden inducir deterioro agudo de la función renal cuando se administran en combinación con preparados de amfotericina B. Los fármacos que provocan alteraciones electrolíticas, como la hipopotasemia observada en el uso de diuréticos de asa, han de emplearse con cautela en pacientes que reciben amfotericina B. Durante el tratamiento es necesario proceder a un estrecho seguimiento de los electrólitos (en especial del potasio y el magnesio). La hipopotasemia inducida por este antifúngico en ocasiones potencia la toxicidad de los digitálicos.

Otro posible efecto es el desarrollo de una anemia normocrómica normocítica, que a menudo no se observa hasta bien avanzado el tratamiento. Se han detectado arritmias ventriculares en pacientes con hipopotasemia, en los que reciben infusiones rápidas y en los afectados por insuficiencia renal. Los efectos neurotóxicos comprenden confusión, incoherencia, delirio, depresión, comportamiento psicótico, convulsión, temblores, visión borrosa y pérdida de audición. La administración durante el embarazo ha generado elevación de las concentraciones de creatinina sérica en los lactantes. La función renal ha de ser estrechamente vigilada en recién nacidos de madres que hayan sido tratadas con amfotericina B.

Amfotericina B en dispersión coloidal

La amfotericina B en dispersión coloidal (ABDC) es un complejo de amfotericina B y sulfato de colesterilo en estructuras discoides. En general, este fármaco no se ha estudiado tanto como otras formulaciones de amfotericina B.

Dosis y administración

La dosis habitual recomendada es de 5 mg/kg i.v. una vez al día infundidos durante ≥ 4 h. No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal o en diálisis.

Información clave sobre control y seguridad

Véanse los párrafos introductorios en la sección sobre los preparados de amfotericina B. Es posible que la ABDC sea más propensa a provocar reacciones relacionadas con la infusión que otras formulaciones de amfotericina B de base lipídica. La hipoxia también se ha asociado a las infusiones de ABDC. Otros efectos adversos referidos para este fármaco son las anomalías de la función hepática, manifestadas con elevaciones de la fosfatasa alcalina, la bilirrubina conjugada y las transaminasas.

Desoxicolato de amfotericina B

Como consecuencia de sus mayores reacciones adversas, **la amfotericina B convencional ha sido en buena medida reemplazada por sus formulaciones lipídicas.** Sin embargo, el uso de la amfotericina B convencional se reserva aún, cuando razonablemente proceda, para casos de administración local, entre los que se cuentan la irrigación vesical continua o la inyección intravítrea.

Dosis y administración

Las dosis diarias habituales son de 0,5 a 1 mg/kg, con aumento de dosis inferiores a dosis superiores al principio del tratamiento. Las infusiones han de realizarse durante un período ≥ 4 a 6 h. No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal o en diálisis.

Información clave sobre control y seguridad

Véanse los párrafos introductorios en el apartado sobre los preparados de amfotericina B. La amfotericina B convencional es la formulación más tóxica de este principio activo.

Amfotericina B en complejo lipídico

La amfotericina B en complejo lipídico (ABCL) consta de amfotericina B formando complejos con bicapas lipídicas, que dan lugar a estructuras en cinta.

Dosis y administración

La dosis recomendada es de 5 (mg/kg)/día i.v. A una tasa de 2,5 (mg/kg)/h. No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal o en diálisis.

Información clave sobre control y seguridad

Véanse los párrafos introductorios en el apartado sobre los preparados de amfotericina B. En el uso de ABCL se han referido efectos adversos, entre los que se cuentan anomalías de la función hepática, manifestadas con elevaciones de la fosfatasa alcalina, la bilirrubina conjugada y las transaminasas.

Amfotericina B liposómica

La amfotericina B liposómica (AmBL) es **el único preparado auténticamente «liposómico»** de los tres preparados lipídicos disponibles.

Dosis y administración

La dosis recomendada de AmBL es de 3 a 5 (mg/kg)/día para el tratamiento de infecciones fúngicas sistémicas. Las infusiones pueden administrarse durante 1 h. Se han utilizado dosis de 3 (mg/kg)/día para el tratamiento empírico de infecciones fúngicas sospechadas en caso de neutropenia febril. No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal o en diálisis.

Información clave sobre control y seguridad

Véanse los párrafos introductorios en la sección sobre los preparados de amfotericina B. La AmBL puede asociarse a una **menor frecuencia de nefrotoxicidad y reacciones relacionadas con la infusión** que la registrada para otras formulaciones de amfotericina B. Entre otras reacciones adversas referidas con el uso de AmBL cabe mencionar anomalías de la función hepática, manifestadas con elevaciones de la fosfatasa alcalina, la bilirrubina conjugada y las transaminasas.

AZOLES

Fluconazol

El fluconazol es un antifúngico triazólico que generalmente se considera fungistático y cuya principal actividad se despliega contra ciertas especies de *Candida* y *Cryptococcus.* Por contra, *C. krusei* es intrínsecamente resistente al fármaco y se considera que *C. glabrata* presenta una sensibilidad dependiente de la dosis. El fluconazol tiene actividad contra *C. immitis,* en cambio limitada contra *H. capsulatum, B. dermatitidis* y *Sporothrix schenckii* y nula contra especies de *Aspergillus* u otros mohos.

Dosis y administración

La dosis habitual es de 100 a 400 mg/día. Una sola dosis oral de 150 mg es eficaz para la candidiasis vaginal.

Dosis renal:

ClCr ≤ 50 ml/min: 50 % de la dosis habitual diaria cada 24 h

HD: 100 % de la dosis habitual diaria después de cada sesión de diálisis o 50 % de la dosis habitual diaria una vez al día (después de la sesión de diálisis en los días que corresponda)

DP: 50 % de la dosis habitual diaria cada 24 h

HDVVC: 100 % de la dosis habitual diaria cada 24 h

Información clave sobre control y seguridad

En pacientes tratados con fluconazol se han referido casos poco frecuentes de **hepatitis, colestasis e insuficiencia hepática fulminante.** También se han comunicado ligeros aumentos de los resultados de las PFH, generalmente reversibles. Sin embargo, se han registrado asimismo aumentos superiores a ocho veces el límite superior del intervalo de normalidad, con ocasionales casos de mortalidad. Durante los ciclos prolongados de tratamiento con fluconazol es necesario realizar PFH antes del inicio del tratamiento, procediendo a las correspondientes pruebas de seguimiento.

El fluconazol es sustrato de la isoenzima CYP3A4 y puede también inhibir el metabolismo de otros fármacos que se vean influidos por dicha isoenzima. Se ha constatado que la rifampicina disminuye el área bajo la curva (ABC) y la semivida del fluconazol (en un 25 y un 20 %, respectivamente). El uso simultáneo de ambos fármacos puede reducir el metabolismo de los ATC, carbamazepina, ciertas benzodiazepinas, warfarina, ciclosporina, tacrolimús, fenitoína y sulfonilureas orales.

Según el fabricante, el fluconazol pertenece a la **categoría de embarazo C** y solo debe usarse durante la gestación cuando los potenciales beneficios superen a los posibles riesgos. Se distribuye a través de la leche materna, con concentraciones que se aproximan a las obtenidas en plasma. Por tanto, se recomienda que no se administre a mujeres lactantes.

Itraconazol

El itraconazol es un fármaco antifúngico triazólico clínicamente importante en el tratamiento de especies de *Aspergillus.* También presenta actividad *in vitro* contra *B. dermatitidis, H. capsulatum, C. immitis, S. schenckii* y *C. neoformans.*

Dosis y administración

La dosis habitual es de 200 a 400 mg/día. Durante la afectación aguda pueden utilizarse dosis de carga de: a) 200 mg dos veces al día hasta un total de 4 dosis con la formulación i.v., o b) 200 mg tres veces al día durante los 4 primeros días con la formulación p.o. No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal o en diálisis.

Información clave sobre control y seguridad

La **hepatotoxicidad** grave, incluyendo insuficiencia hepática, se ha referido en casos infrecuentes en pacientes tratados con antifúngicos triazólicos, con o sin hepatopatía preexistente. Se han notificado casos de insuficiencia cardíaca congestiva, edema periférico y edema pulmonar, debidos a un efecto cardiotónico negativo relacionado con la dosis. Asimismo, se ha comunicado hipopotasemia, variable de leve a grave, en pacientes que recibían itraconazol i.v. y p.o. como tratamiento de infecciones fúngicas sistémicas. El itraconazol **inhibe el metabolismo de otros fármacos metabolizados por la isoenzima CYP3A4.** El uso simultáneo de itraconazol y quinidina o dofetilida está contraindicado, debido a los potenciales aumentos en las concentraciones plasmáticas de estos fármacos, que pueden dar lugar a arritmias. El itraconazol está igualmente

contraindicado en pacientes que reciben atorvastatina, lovastatina y simvastatina, dado el potencial de rabdomiólisis, y en pacientes tratados con determinadas benzodiazepinas, por los potenciales efectos sedantes e hipnóticos prolongados. El itraconazol debe utilizarse con cautela cuando se administra con otros fármacos metabolizados por la CYP3A4 o con medicamentos que puedan inducir o inhibir el metabolismo del itraconazol por medio de efectos sobre dicha isoenzima. Los perfiles de medicación de los pacientes que toman itraconazol han de ser cuidadosamente revisados en prevención de potenciales interacciones farmacológicas.

El itraconazol está clasificado con **categoría de embarazo C** y solo debe utilizarse para tratar infecciones fúngicas sistémicas cuando los beneficios compensen los riesgos para el feto. El fármaco se distribuye a través de la leche materna. En los pacientes que reciben itraconazol oral es necesario realizar PFH antes del tratamiento y a intervalos regulares a lo largo del ciclo de tratamiento. Las concentraciones de potasio también han de controlarse, ante el potencial riesgo de hipopotasemia. La vigilancia de los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva es igualmente importante en pacientes sometidos a ciclos terapéuticos prolongados o en quienes presentan factores de riesgo predisponentes.

Se recomienda el control de la concentración sérica mínima de itraconazol, con el objetivo de verificar la absorción y los niveles terapéuticos. Las concentraciones mínima deseadas han de ser de al menos entre 0,5 y 1 µg/ml.

Posaconazol

El posaconazol es un antifúngico triazólico activo contra especies de *Aspergillus,* entre ellas *Aspergillus flavus, Aspergillus fumigatus, Aspergillus niger y Aspergillus terreus.* Es también activo contra especies de *Candida, C. neoformans, B. dermatitidis, C. immitis* y *H. capsulatum.* Entre los antifúngicos azólicos, **el posaconazol presenta una actividad singular-mente significativa contra los cigomicetos,** siendo el único antifúngico oral con actividad clínicamente importante contra este grupo de patógenos. El posaconazol es de igual forma eficaz como profilaxis de las infecciones fúngicas invasivas en receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas con enfermedad del injerto contra el huésped, así como en pacientes con neoplasias malignas hematopoyéticas que experimentan neutropenia prolongada después de la quimioterapia.

Dosis y administración

La dosis habitual para la profilaxis de la infección fúngica es de 200 mg tres veces al día. Para el tratamiento de infecciones fúngicas graves la dosis habitual es de 400 mg cada 12 h o 200 cada 6 h. No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal, en diálisis o con insuficiencia hepática.

Información clave sobre control y seguridad

El posaconazol se encuentra disponible en suspensión. Cada dosis debe tomarse en un plazo de 20 min después de una comida completa o de una dosis de alimento, o bien después de tomar un suplemento nutricional o una bebida carbonatada ácida (p. ej., *ginger ale* [gaseosa de jengibre]). Los pacientes que no puedan tomar posaconazol con estos alimentos/bebidas deben ser tratados con otro antifúngico. Los pacientes que reciben posaconazol han de someterse a PFH antes de iniciar el tratamiento y a intervalos regulares, en especial si se aborda un tratamiento prolongado, dadas las posibles manifestaciones de **hepatotoxicidad.**

A pesar de que el posaconazol **no es metabolizado por las enzimas del CYP450,** son muchas las reacciones farmacológicas que pueden presentarse, debido a sus **efectos sobre la UDP-glucuronidación y el flujo de salida de la glucoproteína p.** La rifabutina, la fenitoína, la cimetidina y el efavirenz reducen significativamente la exposición al posaconazol y no deben ser coadministrados, a no ser que los beneficios superen claramente a los potenciales riesgos. **El sirolimús está contraindicado** cuando se está tomando posaconazol, ya que la exposición al primero aumenta de forma drástica. Se recomienda que **reducir las dosis de ciclosporina y tacrolimús al 75 y al 33 % de lo normal, respectivamente,** cuando se administran junto con posaconazol. Es probable que este también interactúe con muchos otros fármacos, como alcaloides del cornezuelo, alcaloides de la vinca, determinados inhibidores de la HMG-CoA reductasa, ciertos antagonistas del calcio y digoxina. Cuando se administran junto a posaconazol, hay que controlar los potenciales efectos adversos del midazolam o de los inhibidores de la proteasa.

El posaconazol pertenece a la **categoría de embarazo C** y solo debe emplearse durante la gestación cuando los potenciales beneficios superen a los posibles riesgos.

El control de la concentración sérica de posaconazol es aconsejable para verificar la absorción y el mantenimiento de los niveles terapéuticos. Las concentraciones mínimas deseables son 0,5 y 1 µg/ml.

Voriconazol

El voriconazol es un antifúngico triazólico activo contra especies de *Aspergillus,* como *A. flavus, A. fumigatus, A. niger* y *A. terreus.* También presenta actividad contra especies de *Candida,* como *C. krusei.* Se ha observado asimismo actividad *in vitro* contra *C. neoformans, B. dermatitidis, C. immitis* y *H. capsulatum.*

Dosis y administración

Para la aspergilosis invasiva y las infecciones por especies de *Fusarium* y *Scedosporium apiospermum,* el fabricante recomienda una dosis de carga de 6 mg/kg i.v. cada 12 h durante dos dosis, seguida de 4 mg/kg i.v. cada 12 h. Una vez que el paciente tolere la vía oral, se puede pasar a dosis orales de 200 a 300 mg cada 12 h. El deterioro renal moderado (ClCr de 30 a 50 ml/min) no afecta a la farmacocinética del voriconazol. En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave se registra en ocasiones

acumulación del excipiente i.v. β-ciclodextrina sódica de sulfobutilo de éter. Por ello, la formulación i.v. no debe emplearse en pacientes con ClCr < 50 ml/min a no ser que los beneficios superen a los riesgos. En tales circunstancias es preferible recurrir a la formulación oral. En pacientes con insuficiencia renal o en diálisis no son necesarios ajustes de dosis basados en la farmacocinética.

Información clave sobre control y seguridad

En ensayos clínicos se han comunicado **casos de trastornos visuales transitorios,** como visión borrosa, cambios en la percepción de la luz, fotofobia y alucinaciones visuales. Es posible que dichas reacciones, que se producen con las primeras administraciones, estén relacionadas con la dosis. Los pacientes deben ser advertidos sobre las alteraciones visuales asociadas al uso de este fármaco. Otros efectos adversos, comunes al resto de los azoles, comprenden **elevaciones en las PFH,** exantema cutáneo y trastornos digestivos. Los pacientes que reciben voriconazol han de someterse a PFH antes de iniciar el tratamiento y a intervalos regulares, en especial si se aborda un tratamiento prolongado, dadas las posibles manifestaciones de hepatotoxicidad.

El voriconazol es tanto **substrato como inhibidor de las isoenzimas CYP2C9, 2C19 y 3A4.** Se ha de actuar con precaución cuando se administra voriconazol junto con fármacos que son metabolizados o inhibidos/inducidos por esas mismas vías. Se ha constatado que la rifampicina, la rifabutina y la fenitoína inducen el metabolismo del voriconazol, que, en cambio, inhibe a su vez el metabolismo de la ciclosporina, el sirolimús, el tacrolimús, la warfarina y el omeprazol. Se debe proceder a un seguimiento prospectivo de las potenciales interacciones farmacológicas.

El voriconazol está clasificado en la **categoría de embarazo D** y puede causar daño fetal si se administra durante la gestación. Las mujeres que quedan embarazadas mientras están tomando voriconazol deben ser informadas del potencial riesgo fetal.

Se recomienda el **control de la concentración** con el objetivo de verificar la absorción y los niveles terapéuticos. Las concentraciones mínimas deseadas son de 0,5 a 2 µg/ml, mientras que las concentraciones pico deseadas son de 2 a 6 µg/ml.

EQUINOCANDINAS

Anidulafungina

La anidulafungina es un antifúngico del grupo de las equinocandinas con actividad *in vitro* contra especies de *Aspergillus,* así como contra la mayoría de las especies de *Candida,* aunque la potencia contra *Candida parapsilosis* es menor que para otras especies de *Candida.* La anidulafungina **no** presenta actividad clínica significativa contra *C. neoformans, Histoplasma, Blastomyces, Coccidioides* y cigomicetos.

Dosis y administración

La dosis habitual es de 200 mg una vez, seguidos de 100 mg cada 24 h. En pacientes con insuficiencia renal o en diálisis, o en un contexto de insuficiencia hepática, no son necesarios ajustes de dosis.

Información clave sobre control y seguridad

Para minimizar el riesgo de reacciones relacionadas con la infusión (p. ej., exantema, urticaria, rubefacción, disnea e hipotensión), el fármaco debe administrarse a una velocidad no mayor de 1,1 mg/min. Los pacientes han de someterse a seguimiento para detectar posibles signos de disfunción hepática, con PFH periódicas. La anidulafungina no es sustrato, inhibidor o inductor significativo de las enzimas del citocromo P450, por lo que no es previsible que se produzcan interacciones farmacológicas importantes a través de este mecanismo. El fármaco pertenece a la **categoría de embarazo C.**

Caspofungina

La caspofungina es un antifúngico del grupo de las equinocandinas con actividad *in vitro* contra especies de *Aspergillus,* así como contra la mayoría de las especies de *Candida,* aunque la potencia contra *Candida parapsilosis* es menor que para otras especies de *Candida.* La caspofungina **no** presenta actividad clínica significativa contra *C. neoformans, Histoplasma, Blastomyces, Coccidioides* y cigomicetos.

Dosis y administración

La caspofungina se administra con una dosis de carga de 70 mg i.v. el día 1, seguida de 50 mg i.v. diarios. Las infusiones deben durar aproximadamente 1 h. En pacientes con insuficiencia renal o en diálisis no son necesarios ajustes de dosis. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) deben recibir la dosis de carga inicial de 70 mg y, a continuación, 35 mg i.v. al día.

Información clave sobre control y seguridad

Pueden registrarse **reacciones relacionadas con la infusión** (p. ej., prurito, eritema, induración y dolor) y cefalea. Las **elevaciones en las PFH** son los efectos adversos analíticos referidos más habitualmente. Cuando se administra con ciclosporina, el ABC de la caspofungina aumenta, según se ha referido, en un 35 %. Debido a las elevaciones en las PFH observadas con administración concurrente de ciclosporina, el fabricante no recomienda su uso en tales condiciones. Con administración simultánea de inductores enzimáticos o inductores/inhibidores enzimáticos mixtos se han observado concentraciones reducidas de caspofungina, también detectadas en la coadministración de efavirenz, nelfinavir, nevirapina, fenitoína, rifampicina, dexametasona o carbamazepina. La caspofungina pertenece a la **categoría de embarazo C** y se recomienda evitar su uso durante el primer trimestre. Los pacientes han de ser sometidos a seguimiento inicial para la detección de reacciones alérgicas y efectos secundarios relacionados con la infusión.

Igualmente, se deben vigilar los posibles signos clínicos de disfunción hepática, con PFH periódicas.

Micafungina

La micafungina es un antifúngico del grupo de las equinocandinas con actividad *in vitro* contra especies de *Aspergillus,* así como contra la mayoría de las especies de *Candida,* aunque la potencia contra *Candida parapsilosis* es menor que para otras especies de *Candida.* El fármaco carece de actividad clínica significativa contra *C. neoformans, Histoplasma, Blastomyces, Coccidioides* y cigomicetos.

Dosis y administración

La dosis habitual es de 100 mg cada 24 h. En pacientes con insuficiencia renal o en diálisis, o en un contexto de insuficiencia hepática, no se recomiendan ajustes de dosis.

Información clave sobre control y seguridad

Para minimizar el riesgo de **reacciones relacionadas con la infusión** (p. ej., exantema, prurito e inflamación facial), el fármaco debe administrarse durante 1 h. Los pacientes han de someterse a seguimiento para detectar posible signos de **disfunción hepática,** con PFH periódicas. La micafungina no es sustrato, inhibidor o inductor significativo de la mayoría de las enzimas del citocromo P450, aunque es sustrato e inhibidor débil del citocromo P4503A4. Como consecuencia de este perfil, son poco probables las interacciones farmacológicas importantes. El fármaco pertenece a la **categoría de embarazo C.**

OTROS ANTIFÚNGICOS

Flucitosina

La flucitosina es un antifúngico del grupo de las pirimidinas fluoradas que se usa principal-mente como **tratamiento complementario de la meningitis criptocócica.** El fármaco también es activo *in vitro* contra algunas cepas de *C. albicans, C. glabrata, C. parapsilosis, C. tropicalis* y *C. neoformans,* mientras que *C. krusei* y *C. lusitaniae* suelen ser resistentes. Es, además, una **opción alternativa para el tratamiento de la candiduria.**

Dosis y administración

La dosis recomendada es de 100 (mg/kg)/día fraccionados cada 6 h.

Dosis renal:

ClCr de 10 a 50 ml/min: 25 mg/kg cada 12-24 h

ClCr < 10 ml/min: 25 mg/kg cada 24-48 h

HD: 25 mg/kg después de cada sesión de diálisis

DP: de 0,5 a 1 g cada 24 h
HDVVC: 25 mg/kg cada 12-24 h

Información clave sobre control y seguridad

La **depresión de médula ósea,** con leucopenia y trombocitopenia, es la principal complicación grave de la flucitosina. Se produce con mayor frecuencia en pacientes con concentraciones pico > 100 µg/ml. También puede registrarse más habitualmente en pacientes con trastornos hematológicos subyacentes, en afectados por mielodepresión concurrente o en los que reciben fár macos nefrotóxicos que atenúan la eliminación de la flucitosina. Debido a sus efectos sobre los tejidos de proliferación rápida, el fármaco puede también causar **reacciones adversas digestivas,** con náuseas, vómitos, diarrea y anorexia graves. Asimismo, se registran elevaciones en las PFH, si bien estas parecen estar relacionadas con la dosis y suelen ser reversibles.

Los fármacos nefrotóxicos pueden reducir la eliminación renal del fármaco, generando acumulación y efectos secundarios. Cuando se administra en combinación con esos fármacos, es necesario controlar las **concentraciones séricas pico** de flucitosina, así como la función renal, realizando los correspondientes ajustes. Los valores séricos pico se obtienen después de la quinta dosis. Es necesario mantener concentraciones de 25 a 100 µg/ml. Estos niveles séricos han de ser sometidos a seguimiento durante todo el tratamiento, en especial en pacientes con signos de toxicidad o cambios en la función renal, o en los que presentan mielodepresión.

El fármaco está encuadrado en la **categoría de embarazo C** y solo debe usarse durante la gestación cuando los potenciales beneficios superen a los posibles riesgos. No se conoce si la flucitosina se distribuye a través de la leche materna. Antes de iniciar el tratamiento y a intervalos frecuentes durante el mismo, es preciso realizar pruebas hematológicas, pruebas de función renal y PFH.

FÁRMACOS ANTIVÍRICOS

Los fármacos antirretrovíricos empleados en el tratamiento de la enfermedad por el VIH se analizan con detalle en el capítulo 12.

ANTIVÍRICOS GENERALES

Aciclovir

La actividad antivírica del aciclovir se limita a los virus del herpes. Su mayor actividad se manifiesta contra los virus del herpes simple 1 y 2 (VHS-1 y VHS-2) y el virus de la varicelazóster (VVZ).

Dosis y administración

La dosis habitual es de 200 a 800 mg de tres a cinco veces al día o de 5 a 10 mg/kg i.v. cada 8 h.

Dosis renal:

ClCr de 10 a 50 ml/min: dosis habitual cada 12-24 h

ClCr < 10 ml/min: 50 % de la dosis cada 24 h

HD: 50 % de la dosis cada 24 h, con dosis diaria administrada después de la diálisis los días que corresponda

DP: 50 % de la dosis cada 24 h

HDVVC: de 5 a 10 mg/kg cada 24 h

Información clave sobre control y seguridad

La **nefropatía** reversible debida a cristalización del fármaco en los túbulos renales es un efecto adverso poco frecuente que se observa tras su administración i.v. La insuficiencia renal preexistente, la deshidratación y la administración en embolada pueden aumentar el riesgo de nefrotoxicidad. Se han comunicado casos de **toxicidad del SNC**, en forma de temblores, delirio y convulsiones. Tales manifestaciones se dan con dosis elevadas, en pacientes con deterioro de la función renal y en ancianos. La **flebitis** se ha asociado a infusiones i.v. En el uso de valaciclovir y aciclovir p.o. pueden registrarse **trastornos digestivos.** El aciclovir se distribuye a través de la leche materna y sus concentraciones en ella pueden ser más altas que las concentraciones plasmáticas maternas concurrentes. El aciclovir debe emplearse con precaución en madres lactantes y solo cuando esté indicado claramente. Es necesario el seguimiento de la función renal, al inicio del tratamiento y durante el mismo, realizando también el correspondiente control de la actividad convulsiva, sobre todo en quienes reciben tratamiento con dosis elevadas, padecen disfunción renal o tienen antecedentes de convulsiones.

Cidofovir

El cidofovir presenta actividad inhibidora *in vitro* e *in vivo* contra un amplio espectro de virus del herpes, tales como VHS-1, VHS-2, VVZ, citomegalovirus (CMV), virus de Epstein-Barr (VEB), virus del papiloma, poliomavirus y adenovirus.

Dosis y administración

La dosis de inducción del cidofovir es de 5 mg/kg infundidos durante 1 h una vez por semana durante 2 semanas consecutivas. Este inicio va seguido de una dosis de mantenimiento de 5 mg/kg infundidos durante 1 h una vez en semanas alternas. Para reducir el riesgo de **nefrotoxicidad, puede emplearse simultáneamente probenecid.** La dosis recomendada es de 2 g 3 h antes de la dosis de cidofovir, seguidos de dosis de 1 g administradas a las 2 y a las 8 h después de concluida la infusión, hasta una dosis total de 4 g. Los pacientes también deben recibir 1 l de cloruro sódico al 0,9 % durante 1-2 h, inmediatamente antes de cada infusión de cidofovir. En pacientes que puedan tolerarla, puede iniciarse una segunda infusión de 1 l de cloruro sódico al 0,9 % en coincidencia con

la administración de cidofovir, o inmediatamente después de ella, infundiendo durante 1-3 h. **El cidofovir está contraindicado en pacientes con una creatinina sérica > 1,5 mg/dl,** un ClCr ≤ 55 ml/min o una concentración de proteínas en orina ≥ 100 mg/dl. Si la función renal cambia durante el tratamiento, la dosis deberá reducirse a 3 mg/kg para incrementar la creatinina sérica de 0,3 a 0,4 mg/dl por encima del nivel basal.

Información clave sobre control y seguridad

La **nefrotoxicidad** relacionada con la dosis es el principal efecto secundario del cidofovir i.v. y se caracteriza por proteinuria, azoemia, glucosuria y acidosis metabólica. También se presenta en ocasiones síndrome de Fanconi. La proteinuria se registra en hasta el 50 % de los pacientes que reciben dosis de mantenimiento de 5 mg/kg en semanas alternas. La creatinina sérica elevada se presenta en el 15 % de los casos y la **neutropenia** puede estar presente en el 20 % de los pacientes. Otros efectos adversos que aparecen en la combinación con probenecid son fiebre, náuseas, vómitos, diarrea, cefalea, exantema, astenia, uveítis anterior e hipotonía ocular. La aplicación tópica se asocia a escozor, dolor, prurito y, en ocasiones, úlcera. El uso concurrente de fármacos nefrotóxicos aumenta el riesgo de nefrotoxicidad. El cidofovir tiene efectos mutágenos, gonadotóxicos, embriotóxicos y teratógenos y se considera **potencial carcinógeno humano.** Puede causar **infertilidad** en humanos y se desconoce si es excretado en la leche materna.

Las concentraciones de creatinina sérica y de proteínas en orina deben determinarse en las 48 h anteriores a cada dosis. La proteinuria puede ser signo precoz de nefrotoxicidad. Debido a la neutropenia asociada a cidofovir, se recomienda que los recuentos de leucocitos con fórmula leucocítica sean sometidos a seguimiento durante el tratamiento. Se aconseja, asimismo, que los signos y síntomas de uveítis sean controlados junto con la presión intraocular y la agudeza visual.

Famciclovir

El famciclovir se convierte en la forma trifosfato activa del penciclovir, que tiene actividad contra el VHS-1, VHS-2 y VVZ.

Dosis y administración

La dosis habitual para el tratamiento de la infección por VHS o VVZ es de 500 mg cada 8-12 h. Las dosis en el tratamiento depresor crónico son de 125 a 250 mg cada 12 h.

Dosis renal:

ClCr de 10 a 50 ml/min: dosis habitual cada 12-24 h

ClCr < 10 ml/min: 50 % de la dosis cada 24 h

HD: 50 % de la dosis cada 24 h, con dosis diaria administrada después de la diálisis los días que corresponda

DP: recomendaciones específicas no disponibles

HDVVC: recomendaciones específicas no disponibles

Información clave sobre control y seguridad

El famciclovir parece ser bien tolerado por pacientes tanto inmunocompetentes como inmunodeprimidos. Entre los efectos adversos más comunes se cuentan cefalea, náuseas y diarrea, generalmente leves o moderadas.

Foscarnet

El foscarnet es activo contra el VHS-1, VHS-2, VVZ y CMV. Debido a que no requiere fosforilación por parte de la timidina cinasa, **mantiene su actividad contra numerosas cepas resistentes de VHS y CMV.**

Dosis y administración

Retinitis por CMV

La dosis recomendada es de 60 mg/kg infundidos durante 1 h cada 8 h o de 90 mg/kg infundidos durante 1,5-2 h cada 12 h, durante 14 a 21 días. Este régimen de inducción va seguido de un régimen de mantenimiento de 90 a 120 (mg/kg)/día infundidos durante 2 h.

Virus del herpes simple mucocutáneo resistente al aciclovir

La dosis recomendada es de 40 mg/kg cada 8-12 h durante 14-21 días.

Herpes zóster en pacientes inmunodeprimidos

La dosis recomendada es de 40 mg/kg cada 8 h, durante 10-21 días o hasta la curación completa de las lesiones. También se han utilizado dosis superiores, de 60 mg/kg cada 8 h.

Dosis renal:

Véanse las tablas 20-4 y 20-5.

HD: de 45 a 65 (mg/kg)/dosis después de la diálisis (tres veces/semana)

DP: 45 mg/kg cada 24 h

HDVVC: 60 mg/kg cada 24-48 h

Información clave sobre control y seguridad

El principal efecto secundario limitante de la dosis de foscarnet es la **nefrotoxicidad,** causante de azoemia, proteinuria ligera y, en ocasiones, necrosis tubular aguda. La función renal debe ser sometida a un meticuloso seguimiento durante el tratamiento, obteniendo los correspondientes valores de eliminación de creatinina en (ml/min)/kg de peso corporal, con el fin de realizar los pertinentes ajustes según las directrices específicas del fabricante. El deterioro renal suele comenzar en torno a la segunda semana de tratamiento y, en la mayoría de los pacientes, es reversible en un plazo de entre 2 y 4 semanas desde la suspensión de la medicación. La administración concurrente de otros fármacos nefrotóxicos (p. ej., amfotericina B, cidofovir, aminoglucósidos y pentamidina i.v.) puede dar lugar a una mayor nefrotoxicidad.

Entre las **anomalías metabólicas** se cuentan hipocalcemia o hipercalcemia, hipofosfatemia o hiperfosfatemia, hipomagnesemia e hipopotasemia. El uso simultáneo de pentamidina i.v. aumenta el riesgo de hipocalcemia. Entre los potenciales efectos secundarios que afectan al SNC cabe citar cefalea, temblor, irritabilidad, convulsiones y alucinaciones. Otras reacciones adversas pueden ser fiebre, exantema, diarrea, náuseas, vómitos, PFH anómalas, ansiedad, fatiga y úlceras genitales. Existen informes de casos sobre actividad convulsiva en la administración simultánea de foscarnet y ciprofloxacino.

TABLA 20-4 DOSIS DE INDUCCIÓN DE FOSCARNET PARA PACIENTES CON FUNCIÓN RENAL ANÓMALA

	Virus del herpes simple		Citomegalovirus	
ClCr en (ml/min)/kg	Equivalente en mg/kg a 40 mg/kg cada 12 h	Equivalente en mg/kg a 40 mg/kg cada 8 h	Equivalente en mg/kg a 60 mg/kg cada 8 h	Equivalente en mg/kg a 90 mg/kg cada 12 h
> 1,4	40 cada 12 h	40 cada 8 h	60 cada 8 h	90 cada 12 h
> 1-1,4	30 cada 12 h	30 cada 8 h	45 cada 8 h	70 cada 12 h
> 0,8-1	20 cada 12 h	35 cada 12 h	50 cada 12 h	50 cada 12 h
> 0,6-0,8	35 cada 24 h	25 cada 12 h	40 cada 12 h	80 cada 24 h
> 0,5-0,6	25 cada 24 h	40 cada 24 h	60 cada 24 h	60 cada 24 h
≥ 0,4-0,5	20 cada 24 h	35 cada 24 h	50 cada 24 h	50 cada 24 h
< 0,4	NR	NR	NR	NR

NR, no recomendada.

El foscarnet se administra con bomba de infusión **a una velocidad no superior a 1 (mg/kg)/min.** Antes de la administración y durante la misma, los pacientes deben ser **adecuadamente hidratados,** con el fin de minimizar el riesgo de nefrotoxicidad. Antes de la primera dosis es preciso administrar un total de 750 a 1 000 ml de solución salina isotónica o solución glucosada al 5 %. Para dosis adicionales de 90 a 120 mg/kg, entre 750 y 1 000 ml de líquido han de ser administrados con cada una de las dosis. Para dosis adicionales de 40 a 60 mg/kg, la administración simultánea de líquido debe ser de 500 ml. Es necesario proceder a seguimiento de la función renal, los electrólitos y el HC al menos dos o tres veces por semana durante la fase de inducción y una vez cada 1 o 2 semanas durante la de mantenimiento.

No se han realizado estudios idóneos y bien controlados en embarazadas, por lo que el fármaco solo se emplea cuando los potenciales beneficios superen a los posibles riesgos. No se sabe si el foscarnet se distribuye a través de la leche materna.

TABLA 20-5 DOSIS DE MANTENIMIENTO DE FOSCARNET PARA PACIENTES CON FUNCIÓN RENAL ANÓMALA		
ClCr en (ml/min)/kg	Equivalente en mg/kg a 90 mg/kg una vez al día	Equivalente en mg/kg a 120 mg/kg una vez al día
> 1,4	90 cada 24 h	120 cada 24 h
> 1-1,4	70 cada 24 h	90 cada 24 h
> 0,8-1	50 cada 24 h	65 cada 24 h
> 0,6-0,8	80 cada 48 h	105 cada 48 h
> 0,5-0,6	60 cada 48 h	80 cada 48 h
≥ 0,4-0,5	50 cada 48 h	65 cada 48 h
< 0,4	NR	NR

NR, no recomendada.

Ganciclovir

El ganciclovir es un **potente inhibidor de la replicación del CMV,** con concentraciones inhibidoras de 10 a > 50 veces menores que las del aciclovir para cepas de CMV. El ganciclovir tiene también actividad inhibidora contra el VHS-1, VHS-2, VEB y VVZ.

Dosis y administración

Para el tratamiento de la enfermedad por CMV, la dosis de inducción es de 5 mg/kg cada 12 h durante 2 o 3 semanas, seguidos de una dosis de mantenimiento de 5 (mg/kg)/día i.v.; 6 mg/kg i.v. 5 días/semana, o 1 000 mg tres veces al día p.o. con alimento. Los **implantes de ganciclovir** se emplean para tratar la retinitis por CMV. Cada implante contiene 4,5 mg de ganciclo vir y está diseñado para liberar el fármaco a lo largo de un período de 5 a 8 meses.

Dosis renal:

ClCr de 10 a 50 ml/min: del 25 al 50 % de la dosis cada 24 h

ClCr < 10 ml/min: 25 % de la dosis tres veces por semana

HD: 25 % después de cada sesión regular de diálisis (tres veces por semana)

DP: 25 % de la dosis tres veces por semana

HDVVC: de 1,25 a 2,5 mg/kg cada 12-24 h

Información clave sobre control y seguridad

El principal efecto secundario limitante de la dosis es la **mielodepresión,** que induce neutropenia, en un porcentaje del 15 al 40 % de los pacientes, y trombocitopenia, en un porcentaje del 5 al 20 % de los casos. Estos efectos suelen ser reversibles al cesar la administración del fármaco. El uso simultáneo de zidovudina puede aumentar el riesgo de

reacciones adversas hematológicas. Los recuentos de neutrófilos y plaquetas han de obtenerse cada 2 días, durante la pauta posológica de dos dosis diarias de ganciclovir, y al menos semanalmente a continuación. El número de neutrófilos se controla en cambio a diario en pacientes que hayan experimentado leucopenia previamente. El ganciclovir no debe administrarse cuando el recuento de neutrófilos absoluto cae por debajo de 500 células/mm^3 o el de plaquetas lo hace por debajo de 25 000/mm^3.

Los potenciales **efectos secundarios que afectan al SNC** (p. ej., cefalea, cambios conductuales, convulsiones y coma) se producen en el 5-15 % de los pacientes. Otras reacciones adversas son flebitis relacionada con la infusión, azoemia, anemia, exantema, fiebre, anomalías en las PFH, náuseas, vómitos y eosinofilia.

El ganciclovir está clasificado en la **categoría de embarazo C** y solo debe emplearse cuando el potencial beneficio supere al riesgo. No se sabe si el ganciclovir se distribuye a través de la leche materna. Ante el riesgo potencial de reacciones adversas graves en lactantes alimentados con leche materna, se recomienda que las madres interrumpan la lactancia cuando están tomando el fármaco y que no la reanuden hasta ≥ 72 h después de la última dosis.

Valaciclovir

El valaciclovir, profármaco del aciclovir, presenta actividad antivírica limitada a los virus del herpes. Su máxima actividad la desarrolla contra el VHS-1, VHS-2 y VVZ.

Dosis y administración

La dosis para el tratamiento del herpes zóster es de 1 000 mg p.o. cada 8 h durante 7 días, en tanto que la empleada para la infección genital por el VHS es de 1 000 mg p.o. cada 12 h durante 10 días para los episodios iniciales y de 500 mg p.o. cada día durante 5 días para los recurrentes.

Dosis renal:

ClCr de 10 a 50 ml/min: dosis habitual cada 12-24 h

ClCr < 10 ml/min: 500 mg cada 24 h

HD: 500 mg cada 24 h, con la dosis diaria después de la diálisis los días que corresponda

DP: 500 mg cada 24 h

HDVVC: 500 mg cada 24 h

TABLA 20-6 DOSIS RENAL DE VALGANCICLOVIR		
ClCr (ml/min)	Dosis de inducción	Dosis de mantenimiento
≥ 60	900 mg dos veces al día	900 mg cada día
40-59	450 mg dos veces al día	450 mg cada día
25-39	450 mg cada día	450 mg cada 2 días
10-24	450 mg cada 2 días	450 mg dos veces por semana

Información clave sobre control y seguridad

Los efectos adversos son **similares a los del aciclovir.** En pacientes inmunodeprimidos tratados con dosis elevadas de valaciclovir se han dado casos de púrpura trombocitopénica trombótica con síndrome urémico hemolítico. La función renal debe someterse a control al inicio del tratamiento y durante el mismo. Asimismo, se ha de proceder a seguimiento para detectar posible actividad convulsiva, en especial en pacientes tratados con dosis elevadas, en aquellos afectados por disfunción renal y en caso de antecedentes de convulsiones.

Valganciclovir

El valganciclovir, profármaco del ganciclovir, es un potente inhibidor de la replicación del CMV. El ganciclovir también tiene actividad inhibidora contra el VHS-1, VHS-2 y VVZ.

Dosis y administración

Para el tratamiento de la retinitis por CMV activa en pacientes con función renal normal, la dosis de inducción es de 900 mg (dos comprimidos de 450 mg) dos veces al día durante 21 días, con alimento. Después de la dosis de inducción, o en pacientes con retinitis por CMV inactiva, la dosis de mantenimiento recomendada es de 900 mg una vez al día, con alimento.

Dosis renal:

Véase la tabla 20-6.

HD/DP/HDVVC: en estas situaciones se aconseja evitar el valganciclovir

Información clave sobre control y seguridad

Los efectos adversos son **similares a los del ganciclovir.** Otras reacciones adversas asociadas al valganciclovir son diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, cefalea y fiebre. Dado que el valganciclovir se considera **potencial teratógeno y carcinógeno** en humanos, se ha de actuar con precaución al manipular comprimidos partidos. Los comprimidos no deben ser partidos ni machacados y, cuando se encuentre alguno en estas condiciones, es necesario evitar el contacto directo con él.

FÁRMACOS ANTIGRIPALES

Oseltamivir

El fármaco oseltamivir es un **inhibidor de la neuraminidasa activo contra los virus de la gripe A y B.**

Dosis y administración

La dosis de tratamiento recomendada para oseltamivir es de 75 mg p.o. cada 12 h durante un total de 5 días. El fármaco **comienza a administrarse en las primeras 48 h desde el inicio de los síntomas.**

Dosis renal:

ClCr < 30 ml/min: 75 mg cada 48 h

HD: 30 mg tres o cuatro veces por semana

DP: 30 mg una o dos veces por semana

HDVVC: 75 mg cada 12 h

Información clave sobre control y seguridad

Los principales efectos secundarios son las náuseas y los vómitos. Estos efectos adversos digestivos suelen manifestarse tras la primera dosis y se resuelven en 1 o 2 días continuando el tratamiento. Pueden reducirse tomando el fármaco con alimento. El oseltamivir solo se debe emplear durante el embarazo cuando los potenciales beneficios superen a los posibles riesgos. En estudios con animales, se ha comprobado que tanto el profármaco como el fármaco activo se distribuyen a través de la leche materna. Se recomienda precaución en madres lactantes.

Zanamivir

Zanamivir es un **inhibidor de la neuraminidasa administrado por inhalación activo contra los virus de la gripe A y B.**

Dosis y administración

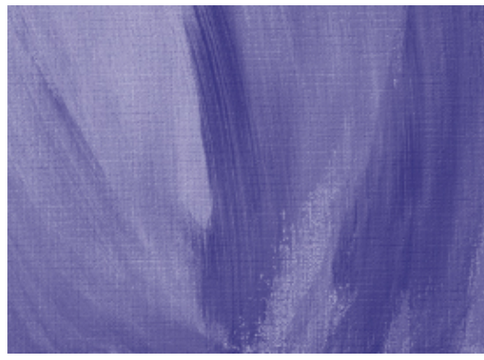
El zanamivir se administra mediante dos inhalaciones de polvo seco (5 mg/inhalación hasta un total de 10 mg) cada 12 h para el tratamiento de las infecciones por gripe A y B. El disco laminado en el que se presenta el fármaco se coloca en el dispositivo plástico de inhalación Diskhaler® activado por la propia respiración. Se pincha una de las ampollas *(blisters)* del disco laminado y el zanamivir se dispersa en la corriente de aire creada por la inhalación del paciente. Cada disco laminado contiene cuatro ampollas de 5 mg cada una, medicación suficiente para 1 día. La respuesta óptima al tratamiento se observa cuando la administración de zanamivir se inicia **en los 2 primeros días desde el comienzo de los síntomas.** En pacientes con insuficiencia renal o en diálisis no son necesarios ajustes de dosis.

Información clave sobre control y seguridad

En pacientes con enfermedad respiratoria subyacente se han comunicado casos de **broncoespasmo y reacciones de tipo alérgico.** En consecuencia, deben mantenerse precauciones cuando el zanamivir se administra a pacientes con afectación respiratoria subyacente, como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica. A los pacientes con patologías respiratorias debe indicárseles que tengan a mano un broncodilatador de acción rápida cuando inhalen zanamivir y que interrumpan su uso y se pongan en contacto con su médico si experimentan empeoramiento de los síntomas respiratorios.

BIBLIOGRAFÍA

1. McEvoy GK, ed. *AHFS Drug Information, 2012.* Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists, Inc.; 2012.
2. PDR Network. Physicians' Desk Reference. 66th ed. Montvale, NJ: PDR Network; 2011.
3. Lexi-Drugs. Lexi-Comp, Inc. http://www.lexi.com/. Accessed May 22, 2012.
4. Brunton LL, Chabner BA, Knollmann, eds. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 12th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2011.
5. Aronoff GR, Bennet WM, Berns JS, et al., eds. *Drug Prescribing in Renal Failure: Dosing Guidelines for Adults and Children.* 5th ed. Philadelphia, PA: American College of Physicians; 2007.
6. Treatment Guidelines from The Medical Letter. The Medical Letter, Inc. http://medicalletter.org/. Accessed May 22, 2012.



Índice alfabético de materias

Los números de página seguidos de «f» y «t» hacen referencia a figuras y tablas, respectivamente.

A

Absceso, 189-191
- cerebral, 228-231
  - complicaciones, 231
  - diagnóstico, 230
  - etiología, 228, 229t
  - factores de riesgo, 228
  - fisiopatología, 228
  - presentación clínica, 228, 230
  - pronóstico/resultado, 231
  - tratamiento, 230-231, 231t
- clasificación, 189
- consideraciones especiales, 191
- diagnóstico, 190
- epidemiología, 189
- etiología, 189
- factores de riesgo, 190
- fisiopatología, 189
- hepático
  - amebiano, 137-138
    - incidencia, 137
    - presentación clínica, 137
    - pruebas diagnósticas, 138
    - tratamiento, 138
  - piógeno, 136-137

manifestaciones clínicas, 136-137
pruebas diagnósticas, 137
tratamiento, 137
presentación clínica, 190
pulmonar, 95-99
causas, 97t
complicaciones, 99
diagnóstico por la imagen, 98
presentación clínica, 97
técnicas diagnósticas, 98
tratamiento, 98-99
tratamiento, 191
Adenovirus, 326
diagnóstico, 326
etiología, 326
tratamiento, 326
Amebiasis, 401-402
diagnóstico, 402
epidemiología, 401
fisiopatología, 401
presentación clínica, 401-402
tratamiento, 402
Anaplasmosis granulocítica humana (AGH). *Véase* Erliquiosis humana monocítica y granulocítica
Artritis
gonocócica, 171-173
complicaciones, 172
consideraciones especiales, 172
diagnóstico diferencial, 171
infección gonocócica diseminada (IGD), 171
observación/seguimiento, 173
presentación clínica, 171
pruebas diagnósticas, 172
resultado/pronóstico, 173
tratamiento, 172
no gonocócica, 173-175
complicaciones, 174
consideraciones especiales, 174
diagnóstico diferencial, 173
etiología, 173
observación/seguimiento, 175

presentación clínica, 173
pruebas diagnósticas, 174
resultado/pronóstico, 175
tratamiento, 174
reactiva, 180-181
definición, 180
diagnóstico diferencial, 181
presentación clínica, 180-181
pruebas diagnósticas, 181
resultado/pronóstico, 181
tratamiento, 181
séptica, 171-173
vírica, 178-180
consideraciones especiales, 180
diagnóstico diferencial, 179
factores de riesgo, 179
presentación clínica, 179
pruebas diagnósticas, 179
resultado/pronóstico, 180
tratamiento, 179
Aspergilosis, 327-328
diagnóstico, 327-328
factores de riesgo, 327
tratamiento, 328

B

Babesiosis, infección
protozoaria, 393-394
diagnóstico, 394
epidemiología, 393
fisiopatología, 393
presentación clínica, 393-394
tratamiento, 394
zoonótica, 373-374
diagnóstico, 373-374
presentación clínica, 373
tratamiento, 374
Bacteriemia y fungemia, 39-41

definición, 39
diagnóstico, 40
epidemiología, 39
etiología, 40
relacionadas con catéteres, 41-45, 45f
diagnóstico, 43
epidemiología, 42
etiología, 42
prevención, 42-43
tratamiento, 43-44
tratamiento, 40-41
Bacteriuria asintomática, 146-147
definición, 146
diagnóstico, 146-147
etiología, 146
factores de riesgo, 146
tratamiento, 147
Bartonelosis, 294, 375-377
diagnóstico, 294, 376
etiología, 294, 375
presentación clínica, 375-376
tratamiento, 294, 376-377
Blastomicosis, 351-353
B. dermatitidis, 351
diagnóstico, 352
presentación clínica, 351-352
tratamiento, 352-353, 353t
Bronquitis aguda, 84-86
diagnóstico diferencial, 85
diferenciación de la neumonía, 86f
patógenos, 54t
presentación clínica, 85
principios, 84
tratamiento, 85
Brucelosis, 377-378
diagnóstico, 377-378
etiología, 377
presentación clínica, 377
tratamiento, 378
Bursitis séptica, 178

diagnóstico, 178
etiología, 178
resultado/pronóstico, 178
tratamiento, 178

C

C. difficile, infección (ICD), 14, 121-122, 123t
Candidiasis, 286, 342-343
diagnóstico, 342-343
esofágica, 286
incidencia, 342
orofaríngea, 286
tratamiento, 286, 343
vulvovaginal, 286
Carbunco, 382
diagnóstico, 382
tratamiento, 382
Carbúnculos, 189-191
clasificación, 189
consideraciones especiales, 191
diagnóstico, 190
epidemiología, 189
etiología, 189
factores de riesgo, 190
fisiopatología, 189
presentación clínica, 190
tratamiento, 191
Cardioversores-desfibriladores implantables (CDI), 57-58
Castleman, enfermedad (EC), multicéntrica, 307
Cavidad oral, infecciones, 109-111
candidiasis oral. *Véase* Candidiasis
gingivoestomatitis herpética, 109-110
herpangina, 110
infecciones de las glándulas salivales, 110-111
Celulitis y erisipela, 192-196
clasificación, 192
complicaciones, 195
diagnóstico, 194
epidemiología, 192

etiología, 192
factores de riesgo, 194
presentación clínica, 194
resultado/pronóstico, 196
tratamiento, 195
Cervicitis mucopurulenta, 243-245, 246t-248t
Chancroide, 235-237
diagnóstico, 237
Haemophilus ducreyi, 235
presentación clínica, 236-237
tratamiento, 237
Ciclosporiasis, 298
Cisticercosis, 405-411, 406t-409t
diagnóstico, 411
epidemiología, 405
factores de riesgo, 410
fisiopatología, 410
presentación clínica, 410-411
prevención, 410
Taenia solium, 405
tratamiento, 411
Cistitis no complicada, 141-145
diagnóstico, 144
epidemiología, 141
etiología, 141
factores de riesgo, 141
prevención, 142
tratamiento, 145
Citomegalovirus (CMV), 298-300
complicaciones
tras TCMH, 323-324
diagnóstico, 323
factores de riesgo, 323
tratamiento, 324
de TOS, 336-337
diagnóstico, 337
prevención, 336
profilaxis, 337
tratamiento, 337
enfermedad neurológica, 299

tratamiento de la coriorretinitis, 299, 300t
Coccidioidomicosis, 289, 353-356
diagnóstico, 289, 354
epidemiología, 353
especies de *Coccidioides*, 353
incidencia, 289
presentación clínica, 354
tratamiento, 289, 355-356, 355t
Colangitis, 128-129
diagnóstico diferencial, 129
manifestaciones clínicas, 128-129
pruebas diagnósticas, 129
tratamiento, 129
Colecistitis, 127-128
diagnóstico diferencial, 128
etiología, 127
manifestaciones clínicas, 127
pruebas diagnósticas, 128
tratamiento, 128
Complejo *Mycobacterium avium* (CMA), 290-291, 291t
diagnóstico, 290
incidencia, 290
presentación clínica, 290
tratamiento, 290-291
Condiloma acuminado, 250-251
diagnóstico, 251
etiología, 250
tratamiento, 251
Criptococosis, 287-288
consideraciones especiales, 288
diagnóstico, 287
presentación clínica, 287
tratamiento, 287
Criptosporidiosis, 297
diagnóstico, 297
tratamiento, 297
CURB-65, escala, 90, 90t

D

Diarrea, 320-321

asociada a antibióticos, 121-123
causada por infecciones por protozoos, 296-298
ciclosporiasis, 298
criptosporidiosis, 297
isosporiasis, 298
microsporidiosis, 297-298
definición, 114
diagnóstico, 321
con dolor abdominal o eosinofilia
diagnóstico diferencial, 121
presentación clínica, 121
pruebas diagnósticas, 121
tratamiento, 121
etiología, 320-321
infecciosa
aguda, 114-115
diagnóstico diferencial, 114
etiología, 114
manifestaciones clínicas, 114
pruebas diagnósticas, 114-115
tratamiento, 115
crónica, 115-116
diagnóstico, 116
etiología, 116
tratamiento, 116
inflamatoria, 114
no inflamatoria, 114
tratamiento, 321
del viajero, 118-119
diagnóstico, 119
tratamiento, 119
Diarrea/colitis asociada a antibióticos, 121-123
diagnóstico diferencial, 122
presentación clínica, 122
pruebas diagnósticas, 122
tratamiento, 122
Dispositivos cardíacos implantados, 57-62, 61f
epidemiología, 58
etiología, 58

fisiopatología, 58
presentación clínica, 59-60
prevención, 59
tratamiento, 60-62
Diverticulitis, 123-124
diagnóstico, 123
tratamiento, 123-124
Duke, criterios, 49, 50t

E

Ectoparásitos, 252
diagnóstico, 252
etiología, 252
tratamiento, 252
Encefalitis, 222-227
definición, 222
diagnóstico, 226-227
etiología, 222-225, 222t-224t
factores de riesgo, 225
fisiopatología, 225
presentación clínica, 226
prevención, 226
pronóstico/resultado, 227
tratamiento, 227
Endocarditis en válvulas
nativas, 46-47
complicaciones, 53-54
criterios de Duke, 49, 50t
definición, 46
diagnóstico por la imagen, 49-51
electrocardiografía, 49
epidemiología, 46
etiología, 46-47
fisiopatología, 47
presentación clínica, 47-49
prevención, 47
tratamiento, 51, 52t-53t
protésicas, 54-57
diagnóstico, 55

epidemiología, 54
etiología, 54
fisiopatología, 54
tratamiento, 55, 56t-57t, 57
Enfermedad(es)
actual (EA), anamnesis 3
por arañazo de gato (EAG), 375-376
infecciosas, consulta
alergias, 3
anamnesis social (o de exposiciones), 3
antecedentes médicos y quirúrgicos, 3
categorías, 1
consulta informal, 2
datos, 3-4
diez mandamientos, 1-2
EA, 3
evaluación, 4
exploración física, 3
medicamentos, 3
motivos de consulta del paciente, 2
plan, 4
revisión de sistemas, 3
pélvica inflamatoria, 245, 249
diagnóstico, 249
presentación clínica, 245, 249
tratamiento, 249
transmitidas por alimentos, 116-118
etiología, 118
organismos responsables, 116, 117t
presentación clínica, 117-118
pruebas diagnósticas, 118
tratamiento, 118
con úlceras genitales
dolorosas, 233-237
chancroide, 235-237
herpes genital, 234-235
indoloras, 237-243
granuloma inguinal (donovanosis), 242-243
linfogranuloma venéreo, 241-242

sífilis, 237-241
Epididimitis y orquitis, 152
diagnóstico, 152
etiología, 152
tratamiento, 152
Epiglotitis aguda, 80-81
diagnóstico diferencial, 80
presentación clínica, 80
tratamiento, 81
Epstein Barr, virus (VEB), 337-339
TLPPT, 337-339
diagnóstico, 338-339
factores de riesgo, 338
presentación clínica, 338
tratamiento, 339
Erliquiosis humana monocítica y granulocítica, 372-373
diagnóstico, 372
etiología, 372
presentación clínica, 372
tratamiento, 373
Esofagitis
candidiásica. *Véase* Candidiasis
vírica, 111-112
diagnóstico diferencial, 112
incidencia, 111
presentación clínica, 112
pruebas diagnósticas, 112
tratamiento, 112
Esporotricosis, 361-362
diagnóstico, 361
presentación clínica, 361
S. schenckii, 361
tratamiento, 361-362
Esquistosomiasis, 416-418
diagnóstico, 417-418
epidemiología, 416-417
fisiopatología, 417
presentación clínica, 417
tratamiento, 418
Estrongiloidosis, 343-344, 411-413
diagnóstico, 344, 413

epidemiología, 411
factores de riesgo, 343-344, 412
fisiopatología, 412
presentación clínica, 412-413
prevención, 412
tratamiento, 344, 413

F

Faringitis aguda, 77-79
complicaciones, 79, 79t
criterios diagnósticos de Centor, 77, 78t
etiología, 77, 78t
presentación clínica, 77
pruebas diagnósticas, 77-78
tratamiento, 79, 79t
Fascitis necrosante, 196-198
definición, 196
diagnóstico, 197
epidemiología, 196
etiología, 196
factores de riesgo, 196
fisiopatología, 196
presentación clínica, 197
resultado/pronóstico, 198
tratamiento, 197-198
Fiebre
entérica (fiebre tifoidea), 119-120
diagnóstico diferencial, 120
presentación clínica, 120
prevención, 119-120
pruebas diagnósticas, 120
tratamiento, 120
maculosa de las Montañas Rocosas (FMMR), 370-371
diagnóstico, 371
presentación clínica, 371
tratamiento, 371
neutropénica, 312-316
diagnóstico, 316

incidencia, 312
tratamiento, 316
no neutropénica, 316
origen desconocido (FOD), 29-38, 30t-31t
asistencia sanitaria, 35, 36t
definición, 29
diagnóstico por la imagen, 34
etiología
enfermedades infecciosas, 29
infecciones
bacterianas, 29-31
fúngicas, 31
parasitarias, 31
víricas, 31
neoplasia, 32
otros trastornos, 32
trastornos del tejido conjuntivo, 32
inmunodeficiencia, 35-36, 36t-37t
presentación clínica
anamnesis, 33
exploración física, 33
técnicas diagnósticas, 34
tratamiento
antimicrobiano, 34-35
otras intervenciones, 35
pronóstico, 35
VIH, 37, 37t-38t
reumática aguda (FRA), 65-67
diagnóstico, 66
epidemiología, 65
etiología, 65-66
prevención secundaria, 67t
tratamiento, 67
tifoidea. *Véase* Fiebre entérica
Fiebre Q, 382-383
diagnóstico, 383
etiología, 382-383
presentación clínica, 383
tratamiento, 383

Forúnculos, 189-191
clasificación, 189
consideraciones especiales, 191
diagnóstico, 190
epidemiología, 189
etiología, 189
factores de riesgo, 190
fisiopatología, 189
presentación clínica, 190
tratamiento, 191
Funguria, 155
Fusarium, 330-332
diagnóstico, 331
presentación clínica, 331
tratamiento, 331-332

G

Galactomanano, prueba, 327-328
Garrapatas, enfermedades transmitidas, 367
borreliosis o fiebre recurrente transmitida por garrapatas, 374-375
parálisis por garrapatas, 375
Giardiasis, 116, 402-403
diagnóstico, 403
epidemiología, 402-403
fisiopatología, 403
presentación clínica, 403
prevención, 403
tratamiento, 403
Gingivoestomatitis herpética, 109-110
diagnóstico diferencial, 109
incidencia, 109
presentación clínica, 109
pruebas diagnósticas, 109
tratamiento, 109
Glándulas salivales, infecciones, 110-111
incidencia, 110
presentación clínica, 111
pruebas diagnósticas, 111
tratamiento, 111
Gonorrea, 243-245

complicaciones, 245
diagnóstico, 243-244
epidemiología, 243
factores de riesgo, 243
fisiopatología, 243
presentación clínica, 244
tratamiento, 244-245
Granuloma inguinal (donovanosis), 242-243
diagnóstico, 242
presentación clínica, 242
tratamiento, 242-243
Gripe, 99-101, 324-325
clasificación, 99
definición, 99
diagnóstico, 325
epidemiología, 99
presentación clínica, 100-101
prevención, 100
pruebas diagnósticas, 101
tratamiento, 101, 101t, 325
vacuna, 100t
virus paragripal, 325

H

Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC), 420
Helicobacter pylori, gastritis, 112-113
etiología, 112-113
presentación clínica, 113
pruebas diagnósticas, 113
tratamiento, 113
Hepatitis
aguda vírica, 129-135, 130t
diagnóstico diferencial, 132
etiología, 129
hepatitis A aguda, 133
hepatitis B
aguda, 133-134, 133t
crónica, 135
hepatitis C

aguda, 134
crónica, 136
hepatitis crónica, 135
hepatitis D
crónica, 136
vírica, 134
hepatitis E vírica, 134-135
manifestaciones clínicas, 131-132
prevención, 129-131
pruebas diagnósticas, 132
tratamiento, 132
crónica, 135-136
Hepatitis B, virus (VHB), 303
diagnóstico, 303
etiología, 303
tratamiento, 303
Hepatitis C, virus (VHC), 304-306
diagnóstico, 304
observación/seguimiento, 306
presentación clínica, 304
tratamiento, 304-306
Heridas por mordeduras de animales/humanas, 363-366
diagnóstico, 365
epidemiología, 363
etiología, 364
presentación clínica, 364-365
tratamiento, 365-366
Herpangina, 110
diagnóstico diferencial, 110
incidencia, 110
presentación clínica, 110
pruebas diagnósticas, 110
tratamiento, 110
Herpes genital, 234-235
diagnóstico, 235-236
epidemiología, 234
fisiopatología, 234
presentación clínica, 234-235
tratamiento, 235, 236t
Histoplasmosis, 288-289, 356-359

diagnóstico, 288-289, 357
H. capsulatum, 356
presentación clínica, 288, 356-357
tratamiento, 289, 357-359, 358t

I

Impétigo, 185-189
complicaciones, 189
definición, 185
diagnóstico, 186
epidemiología, 185
etiología, 185
factores de riesgo, 185
fisiopatología, 185
presentación clínica, 186
tratamiento, 186
Índice de gravedad de la neumonía (escala PORT), 88, 89t
Infecciones
asociadas a la asistencia sanitaria (IAAS), 419, 422
biliares, 127-129
colangitis, 128-129
colecistitis, 127-128
fúngicas, 283-289
candidiasis, 286
coccidioidomicosis, 289
criptococosis, 287-288
histoplasmosis, 288-289
invasivas, complicaciones
tras TCMH, 326-327
del TOS, 342
neumonía por *Pneumocystis* (NP), 283-286
gástricas, 112-113
gastritis por *H. pylori*, 112-113
por helmintos, 405-418
cisticercosis, 405-411
esquistosomiasis, 416-418
estrongiloidosis, 411-413
paragonimiasis, 413-415

toxocariasis, 415-416
hepatobiliares. *Véase* Infecciones del tubo digestivo y de la vía hepatobiliar
intestinales
diarrea
infecciosa
aguda, 114-115
crónica, 115-116
del viajero, 118-119
diarrea/colitis asociada a antibióticos, 121-123
diverticulitis, 123-124
dolor abdominal o diarrea con eosinofilia, 121
enfermedades transmitidas por alimentos, 116-118
fiebre entérica (fiebre tifoidea), 119-120
giardiasis. *Véase* Giardiasis
oportunistas asociadas al VIH, 283-308, 284t
diarrea causada por infecciones por protozoos, 296-298
enfermedad por el virus del herpes humano 8, 307-308
infecciones
bacterianas, 290-294
fúngicas, 283-289
protozoarias, 295-296
víricas, 298-307
neoplasias malignas en pacientes con infección por VIH, 308
óseas y articulares, 159-181
artritis, 178-180
no gonocócica, 173-175
reactiva, 180-181
séptica de articulaciones nativas, 171-173
bursitis séptica, 178
infecciones de prótesis articulares, 175-177
osteomielitis aguda y crónica, 159-171
parasitarias, 343
de prótesis articulares, 175-177
complicaciones, 177
consideraciones especiales, 177
diagnóstico diferencial, 176
factores de riesgo, 175
observación/seguimiento, 177
presentación clínica, 175-176

pruebas diagnósticas, 176
resultado/pronóstico, 177
tasas de infección, 175
tratamiento, 176-177
por protozoos, 295-296, 387-403, 387t-389t
amebiasis, 401-402
babesiosis, 393-394
diarrea, 296-298
giardiasis, 402-403
leishmaniosis, 396-398
malaria, 389-393
Toxoplasma gondii, 295-296
toxoplasmosis, 394-396
tripanosomiasis americana, 398-401
respiratorias, 77-106
absceso pulmonar, 95-99
bronquitis aguda, 84-86
epiglotitis aguda, 80-81
faringitis aguda, 77-79
gripe, 99-101
neumonía
adquirida en la comunidad, 86-92
hospitalaria, 92-95
rinosinusitis, 82-84
tuberculosis, 101-106
de transmisión sexual (ITS), 233-252
cervicitis mucopurulenta, 243-245
condiloma acuminado, 250-251
ectoparásitos, 252
enfermedad(es)
inflamatoria pélvica, 245, 249
con úlceras genitales
dolorosas, 233-237
indoloras, 237-243
gonorrea, 243-245
molusco contagioso, 251-252
uretritis no gonocócicas, 243-245
vulvovaginitis y vaginosis, 249-250
del tubo digestivo y de la vía hepatobiliar, 109-138

hepatitis vírica, 129-136
infecciones
biliares, 127-129
de la cavidad oral, 109-111
esofágicas, 111-112
gástricas, 112-113
intestinales, 114-124
peritoneales, 124-127
otras infecciones hepáticas, 136-138
de las vías urinarias (IVU), 141-156
catéteres, 152-155
bacteriuria asintomática, 146-147
diabetes complicada, 155-156
anomalías anatómicas, 156
factores de riesgo, 155-156
trasplante renal, 156
epididimitis y orquitis, 152
funguria, 155
hombres, 147-148
diagnóstico, 148
etiología, 148
factores de riesgo, 148
incidencia, 147
tratamiento, 148
mujeres, cistitis no complicada, 141-145
pielonefritis, 145-146
prostatitis bacteriana
aguda, 148-149
crónica, 149-151
sonda (IVU AS), 152-155
definición, 153
diagnóstico, 154
epidemiología, 153
etiología, 153
factores de riesgo, 153
fisiopatología, 153
prevención, 154
tratamiento, 154-155
víricas, 298-307

citomegalovirus, 298-300
hepatitis B, 303
hepatitis C, 304-306
infección por el virus del papiloma humano, 306-307
LMP, 302
virus de la varicela zóster, 301-302
zoonóticas y ectoparásitos, 363-385
babesiosis, 373-374
bartonelosis, 375-376
brucelosis, 377-378
carbunco, 382
enfermedad(es)
de Lyme, 367-370
transmitidas por garrapatas, 367, 374-375
erliquiosis humana, 372-373
fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, 370-371
fiebre Q, 382-383
heridas por mordeduras animales y humanas, 363-366
leptospirosis, 379-381
pediculosis, 384-385
peste, 381
rabia, 366-367
sarna, 383-384
tularemia, 378-379
Intoxicaciones alimentarias, 116
Isosporiasis, 298

J

Jones, criterios, 66, 79t

L

Leishmaniosis, 396-398
diagnóstico, 397
epidemiología, 396
fisiopatología, 396-397
presentación clínica, 397
tratamiento, 398

Leptospirosis, 379-381
diagnóstico, 380
presentación clínica, 380
tratamiento, 380-381
Leucoencefalopatía multifocal progresiva, 302
diagnóstico, 302
incidencia, 302
tratamiento, 302
Linfogranuloma venéreo (LGV), 241-242
diagnóstico, 241
presentación clínica, 241
tratamiento, 242
Lyme, enfermedad, 367-370
consideraciones especiales, 370
diagnóstico, 369
epidemiología, 367-368
presentación clínica, 368-369
tratamiento, 369-370

M

Malaria, 389-393
diagnóstico, 391-392
epidemiología, 389
etiología, 389-390
factores de riesgo, 390
fisiopatología, 390
presentación clínica, 391
prevención, 390-391
tratamiento, 392-393
Mediastinitis, 62-65
definición, 62
epidemiología, 62
etiología, 63
fisiopatología, 62-63
presentación clínica, 63-64
tratamiento
mediastinitis
aguda, 64
crónica, 65

síndrome de Lemierre, 64-65
Meningitis, 211-222
aguda, 211-218
diagnóstico, 215-216
etiología, 211-213, 212t, 213t
factores de riesgo, 213
fisiopatología, 213
presentación clínica, 215
prevención, 214
pronóstico/resultado, 218
tratamiento, 216f, 217-218, 217t, 218t
crónica, 218-222
complicaciones, 221
definición, 218
diagnóstico, 220-221
etiología, 218-219
factores de riesgo, 219
fisiopatología, 219
presentación clínica, 219-220
pronóstico/resultado, 221-222
tratamiento, 221
Micosis endémica, 351-362
blastomicosis, 351-353
coccidioidomicosis, 353-356
esporotricosis, 361-362
histoplasmosis, 356-359
paracoccidioidomicosis, 359-360
peniciliosis, 360
Microsporidiosis, 297-298
diagnóstico, 298
etiología, 297
tratamiento, 298
Miocarditis, 68-70, 69f
diagnóstico, 68-70
etiología, 68
tratamiento, 70
Mionecrosis por clostridios, 200-201
complicaciones, 201
definición, 200
diagnóstico, 201

epidemiología, 200
etiología, 200
factores de riesgo, 200
fisiopatología, 200
presentación clínica, 200-201
resultado/pronóstico, 201
tratamiento, 201
Molusco contagioso, 251-252
diagnóstico, 251-252
tratamiento, 252
Mucorales, 329-330
diagnóstico, 329-330
mucormicosis, 329
presentación clínica, 329
tipos de infección, 329
tratamiento, 330
Mycobacterium tuberculosis, 291-293
diagnóstico, 292
presentación clínica, 292
tratamiento, 291t
tuberculosis
latente, 292-293
primaria, 292

N

Necrosis retiniana
aguda (NRA), 301
externa progresiva (NREP), 301
Neumonía(s), 320
adquirida en la comunidad (NAC), 86-92
complicaciones, 92
diagnóstico
diferencial, 88
por la imagen, 88
medicamentos, 90, 91t, 92
patógenos causantes de neumonía, 87t
presentación clínica, 87-88
prevención, 87
técnicas diagnósticas, 88

tratamiento, 88-90
CURB-65, escala, 90, 90t
PORT, escala, 88, 89t
diagnóstico, 320
hospitalaria(s), 92-95
diagnóstico
diferencial, 94
por la imagen, 95
epidemiología, 93
etiología, 93-94
factores de riesgo, 94
fisiopatología, 94
neumonía asociada a la asistencia sanitaria, 92-93
presentación clínica, 94
técnicas diagnósticas, 95
trastornos asociados, 94
tratamiento, 95, 96t
incidencia, 320
NAC. *Véase* Neumonía adquirida en la comunidad (NAC)
NP. *Véase* Neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (NP)
por *Pneumocystis jiroveci* (NP), 283-286
diagnóstico, 284-285
etiología, 283
presentación clínica, 284
tratamiento, 285-286, 285t
tratamiento, 320

O

Osteomielitis
contigua, 168-171
complicaciones, 170
consideraciones especiales, 170
diagnóstico diferencial, 169
epidemiología, 168
etiología, 168
factores de riesgo, 168
observación/seguimiento, 170
presentación clínica, 168-169

pruebas diagnósticas, 169
resultado/pronóstico, 171
tratamiento, 169-170
con diabetes, 165-168
complicaciones, 167
consideraciones especiales, 167
diagnóstico diferencial, 166
factores de riesgo, 165
observación/seguimiento, 167
presentación clínica, 165-166
prevención, 165
pruebas diagnósticas, 166
resultado/pronóstico, 168
tratamiento, 166-167
con enfermedad vascular periférica, 165-168
complicaciones, 167
consideraciones especiales, 167
diagnóstico diferencial, 166
factores de riesgo, 165
observación/seguimiento, 167
presentación clínica, 165-166
prevención, 165
pruebas diagnósticas, 166
resultado/pronóstico, 168
tratamiento, 166-167
hematógena, 159-164
complicaciones, 164
consideraciones especiales, 163-164
diagnóstico diferencial, 161
epidemiología, 159
etiología, 159-160
factores de riesgo, 160
observación/seguimiento, 164
presentación clínica, 161
pruebas diagnósticas, 161
resultado/pronóstico, 164
tratamiento, 162-163

P

Paciente febril agudo, 5-22
definición, 5
diagnóstico, 7-12
por la imagen, 12
etiología, 5
exploración física, 6, 7t
fiebre
en pacientes inmunodeprimidos, 17-21, 18t, 19t
postoperatoria, 16-17, 17t
tras regresar de un viaje, 21-22, 22t
en la unidad de cuidados intensivos, 13-15, 13t
causas no infecciosas, 15
directrices, 15
infección(es)
asociadas a la asistencia sanitaria, 14-15
por *C. difficile,* 14
de heridas, 14
relacionada con transfusión, 15
del sitio quirúrgico, 14
del torrente circulatorio asociada a catéteres, 14
urinaria, 14
neumonía asociada al respirador, 14
sinusitis, 14
tratamiento antimicrobiano empírico, 15
fisiopatología, 5
presentación clínica, 6
síndromes febriles, 6, 7t, 8t-9t
tratamiento
antimicrobiano, 12
antipirético, 12-13
Paracoccidioidomicosis, 359-360
diagnóstico, 359
P. brasiliensis, 359
presentación clínica, 359
tratamiento, 360
Paragonimiasis, 413-415
diagnóstico, 414-415
epidemiología, 413-414

fisiopatología, 414
presentación clínica, 414
tratamiento, 415
Pediculosis, 384-385
diagnóstico, 384-385
Pediculus o *Phthirus*, 384
tratamiento, 385
Peniciliosis, 360
diagnóstico, 360
Penicillium marneffei, 360
presentación clínica, 360
tratamiento, 360
Pericarditis, 70-73, 72t
diagnóstico, 71-73
etiología, 71
tratamiento, 73
Peritonitis
diálisis peritoneal ambulatoria crónica, 126-127
diagnóstico, 126
incidencia, 126
tratamiento, 127
primaria, 124-125
etiología, 124
presentación clínica, 124
pruebas diagnósticas, 125
tratamiento, 125
secundaria, 125-126
presentación clínica, 125
pruebas diagnósticas, 126
tratamiento, 126
Peste, 381
diagnóstico, 381
tratamiento, 381
Piel y tejidos blandos, infecciones, 185-207
abscesos, forúnculos y carbúnculos, 189-191
administración de antibióticos, 187t, 188t
celulitis y erisipela, 192-196
fascitis necrosante, 196-198
impétigo, 185-189
infecciones del sitio quirúrgico, 202-204

mionecrosis por clostridios, 200-201
organismos infrecuentes, 192t-193t
piomiositis, 198-199
síndrome de shock tóxico, 204-207
Pielonefritis, 145-146
diagnóstico, 145
tratamiento, 145-146
Piomiositis, 198-199
complicaciones, 199
diagnóstico, 199
etiología, 198
presentación clínica, 198-199
tratamiento, 199
Poliomavirus, infecciones, 340-341
diagnóstico, 341
infección por el virus BK, 340-341
tratamiento, 341
Prevención de infecciones, 419-426
estrategias, 419-420, 420t-422t
higiene de manos, 419
precauciones
de contacto, 419-420
estándar, 419
referidas a la transmisión, 419
por aire, 420
por gotículas, 420
IAAS frecuentes y estrategias de prevención, 422
medicina laboral y prevención de infecciones, 422-423
profilaxis posterior a la exposición, 423t-426t, 423
Prostatitis bacteriana
aguda (PBA), 148-149
diagnóstico, 149, 150t
epidemiología, 149
etiología, 148
factores de riesgo, 149
fisiopatología, 149
tratamiento, 149, 150t
crónica (PBC), 149-151
diagnóstico, 151
etiología, 151

factores de riesgo, 151
incidencia, 149, 151
tratamiento, 151

R

Rabia, 366-367
diagnóstico, 366
tratamiento, 366-367
Rinosinusitis, 82-84
complicaciones, 84
fisiopatología, 82
presentación clínica, 82-83
pruebas diagnósticas, 83
tratamiento, 83-84

S

Sarna, 383-384
diagnóstico, 384
etiología, 383
tratamiento, 384
Sepsis, 23-26
definiciones, 23
diagnóstico, 23-24, 24t
etiología, 23
fisiopatología, 23
resultado/pronóstico, 26
tratamiento
antimicrobiano, 24-26
otros tratamientos, 26
Sífilis, 237-241, 293
diagnóstico, 238, 239t-240t
presentación clínica, 238, 239t-240t
tratamiento, 239t-240t, 241
Treponema pallidum, 237-238
Síndrome
de inmunodeficiencia humana adquirida (sida), 255-281
de shock tóxico (SST), 204-207
clasificación, 204

definición, 204
diagnóstico, 205, 207
epidemiología, 204
estafilocócico, 206t
estreptocócico, 206t
etiología, 204
factores de riesgo, 205
fisiopatología, 204-205
presentación clínica, 205
resultado/pronóstico, 207-208
tratamiento, 207
Sistema
cardiovascular, infecciones
bacteriemia y fungemia, 39-41, 41-45, 45f
endocarditis en válvulas
nativas, 46-47
protésicas, 54-57
fiebre reumática aguda (FRA), 65-67
infección de dispositivos cardíacos implantados, 57-62, 61f
mediastinitis, 62-65
miocarditis, 68-70, 69f
pericarditis, 70-73, 72t
profilaxis de la endocarditis infecciosa, 46-54
nervioso central (SNC), infecciones, 211-231
absceso cerebral, 228-231
encefalitis, 222-227
meningitis, 211-222
Sitio quirúrgico, infecciones (ISQ), 202-204
clasificación, 202
definición, 202
diagnóstico, 203
epidemiología, 202
etiología, 202
factores de riesgo, 202-203
fisiopatología, 202
presentación clínica, 203
resultado/pronóstico, 204
tratamiento, 203-204
Staphylococcus aureus resistente a la meticilina extrahopitalario (SARM EH), 188t, 190t, 191t

T

Toxocariasis, 415-416
diagnóstico, 416
epidemiología, 415
fisiopatología, 415
presentación clínica, 415-416
tratamiento, 416
Toxoplasma gondii, 295-296
diagnóstico, 295-296
incidencia, 295
presentación clínica, 295
tratamiento, 296, 296t
Toxoplasmosis, 394-396
diagnóstico, 395
epidemiología, 394-395
fisiopatología, 395
presentación clínica, 395
prevención, 395
tratamiento, 396
Trasplante
de células madre hematopoyéticas (TCMH), 20, 311-312
acondicionamiento, 311
alógeno, 311
autólogo, 311
complicaciones infecciosas tras TCMH, 312-332, 313t-315t, 317t-319t
adenovirus, 326
aspergilosis, 327-328
Candida, 328
citomegalovirus, 323-324
diarrea, 320-321
fiebre
neutropénica, 312-316
no neutropénica, 316
Fusarium, 330-332
gripe, 324-325
infecciones
fúngicas invasivas, 326-327
víricas respiratorias, 324
mucorales, 329-330

neumonía, 320
virus
del herpes humano 6, 324
del herpes simple, 321-322
sincitial respiratorio, 325-326
de la varicela zóster, 322
cultivo y manipulación de células madre, 311
infusión del injerto de células madre y cuidados tras el trasplante, 312
singénico, 311
de órganos sólidos (TOS), 332-344
Trastorno linfoproliferativo postrasplante (TLPPT), 337-339
Tricomoniasis, 247t, 249-250
Tripanosomiasis, 10t, 11t
africana, 22t, 68
americana, 398-401
complicaciones, 400
diagnóstico, 399-400
epidemiología, 398
fases, 398
fisiopatología, 398-399
observación/seguimiento, 401
presentación clínica, 399
prevención, 399
tratamiento, 400
Tuberculosis, 101-106
criterios diagnósticos, 102
diagnóstico diferencial, 102
epidemiología, 101-102
factores de riesgo y trastornos asociados, 102
fisiopatología, 102
interpretación de la prueba cutánea de la tuberculina, 102, 103t
presentación clínica, 102
pruebas de laboratorio, 102-103
tratamiento, 103-106, 104t
efectos secundarios del tratamiento antituberculoso, 106t
tuberculosis de cultivo negativo, 105f
Tularemia, 378-379
diagnóstico, 379
presentación clínica, 378-379
transmisión, 378

tratamiento, 379

U

Uretritis no gonocócica, 243-245, 246t-248t

V

Varicela zóster, virus (VZV)
complicaciones
tras TCMH, 322
diagnóstico, 322
incidencia, 322
tratamiento, 322
del TOS, 339-340
diagnóstico, 340
tratamiento, 340
consideraciones especiales, 302
diagnóstico, 301
tratamiento, 301
Virus
del herpes
humano 6 (VHH 6), 324
humano 8 (VHH 8), enfermedad, 307-308
diagnóstico, 307
tratamiento, 308
simple (VHS), complicaciones
tras TCMH, 321-322
diagnóstico, 321-322
incidencia, 321
tratamiento, 322
del TOS, 333-336
diagnóstico, 336
factores de riesgo, 333
prevención, 333
tratamiento, 336
de la inmunodeficiencia humana (VIH), 19, 255-281
clasificación, 255, 256t
complicaciones, 278-280

asociada a TARc del VIH, 279-280
efectos secundarios antirretrovíricos, 278-279
consideraciones especiales, 275-278
tratamiento antirretrovírico, 275, 277
vacunación, 277, 277t-278t
definición, 255
diagnóstico, 258-265
epidemiología, 255
etiología, 255
factores de riesgo, 257
fisiopatología, 256-257
infecciones oportunistas. *Véase* Infecciones oportunistas asociadas al VIH
neoplasias malignas en pacientes infectados, 308
observación/seguimiento, 280-281
prevención, 257-258
recursos adicionales, 281
resultado/pronóstico, 281
tratamiento, 265-275
clases de antirretrovíricos, 270t
contextos de asistencia a pacientes en estado crítico, 273, 274t-275t, 275
inhibidores de la proteasa, 268t-269t
interacciones farmacológicas, 271, 271t-273t, 273
ITIN, 266t-267t, 268t
primera línea, 270-271
regímenes iniciales, 266t
segunda línea, 271
tratamiento antirretrovírico, 265t
del papiloma humano, infección, 306-307
respiratorios, infecciones, 324
sincitial respiratorio, 325-326
diagnóstico, 326
tratamiento, 326
Vulvovaginitis y vaginosis, 249-250
diagnóstico, 250
tratamiento, 250

Z

Zóster oftálmico, 301

Índice

Titlepage 1
Copyright 2
Colaboradores 3
Nota de la directora 10
Prefacio 12
1. Abordaje de la consulta de enfermedades infecciosas 17
2. Paciente febril agudo y sepsis 22
3. Fiebre de origen desconocido 55
4. Bacteriemia e infecciones del aparato cardiovascular 68
5. Infecciones respiratorias 109
6. Infecciones del tubo digestivo y de la vía hepatobiliar 146
7. Infecciones de las vías urinarias 181
8. Infecciones óseas y articulares 203
9. Infecciones de la piel y de los tejidos blandos 237
10. Infecciones del sistema nervioso central 271
11. Infecciones de transmisión sexual 302
12. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana 323
13. Infecciones oportunistas asociadas al VIH 361
14. Infecciones en huéspedes inmunodeprimidos sin el VIH 400
15. Micosis endémicas 441
16. Infecciones zoonóticas y ectoparásitos 455
17. Infecciones protozoarias 488
18. Infecciones por helmintos 513
19. Prevención de infecciones 528
20. Fármacos antimicrobianos 539
Índice alfabético de materias 600